

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE **581** No

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Léon BÉRA

De la Faculté de Médecine de Paris
Né le 20 Août 1911, à Paris (Seine)

**CRISES ÉPILEPTIQUES
PAR BROMURE DE CAMPHRE**

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

LANE LIBRARY

YASUJI IMAI

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Léon BÉRA

De la Faculté de Médecine de Paris
Né le 20 Août 1911, à Paris (Seine)

CRISES ÉPILEPTIQUES
PAR BROMURE DE CAMPHRE

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	PIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHT Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 SCHWARTZ.... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique
RUPPE	Stomatologie
WEIL-HALLÉ	Puériculture

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.
Hommage respectueux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.
Témoignage de profonde reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PLICHET

Médecin Assistant de l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui nous a guidé de ses précieux conseils
au cours de l'élaboration de ce travail.
Témoignage de profonde gratitude.*

INTRODUCTION

Dans la *Presse Médicale* du 17 avril 1937, MM. Pagniez, Plichet et Varay publiaient et commentaient un cas récemment observé par eux, de crises comitiales qui posaient un problème de diagnostic étiologique essentiel pour l'avenir de leur malade.

En décembre dernier était admis dans notre service au pavillon d'agités de l'Hôpital Saint-Antoine un homme de 29 ans qui venait de présenter deux crises d'épilepsie dont l'une, dans les locaux de la consultation de l'hôpital, sous les yeux mêmes de la surveillante de service. Crise d'apparence classique avec morsure de la langue, convulsions toniques et cloniques. D'après les dires formels du malade, interrogé par nous le lendemain, *il n'a jamais eu aucun accident analogue, ni non plus aucun accident de petit mal*. C'est un homme sujet à des obsessions et perversions sexuelles pour lesquelles il a consulté récemment. Le traitement qui lui a été prescrit, dans une excellente consultation hospitalière de neuro-psychiatrie, comprenait divers médicaments parmi lesquels des cachets de bromure de camphre de 0 gr. 50 dont il devait être pris trois par jour, par prises séparées. Le 8 décembre, à 10 heures, le malade prend, pour simplification, en une fois avec un peu d'eau, les trois cachets prescrits, soit une quantité de bromure de camphre de 1 gr. 50. A midi, il avale un verre de vin blanc. A 13 h. 30, il commence à déjeuner, mais se sentant mal à l'aise avec des nausées interrompt son repas et va demander dans une pharmacie, un vomitif qui lui est refusé. Il s'adresse alors dans la rue à un agent et tombe devant lui sans connaissance.

Transporté à l'hôpital, il a, comme nous venons de l'indiquer, une crise d'épilepsie typique.

Cependant, l'examen neurologique pratiqué le lendemain est absolument négatif : réflexes normaux, aucun trouble de la motilité, de la sensibilité, de la coordination, de l'équilibre, aucun trouble sensoriel. Aucun signe d'affection du tube digestif, ni de l'appareil circulatoire. Pas de sucre pas d'albumine. Réaction de W. faite quelques jours avant notre examen complètement négative.

Ce sujet a donc présenté deux attaques d'épilepsie semblables en tous points aux manifestations de l'épilepsie dite essentielle. Son passé est indemne de tout accident du même genre. Il est examiné à fond au point de vue neurologique et cet examen ne révèle aucune tare du système nerveux. Pourtant rien ne permet de porter un pronostic bénin et d'affirmer que de tels accidents resteront sans lendemain, si l'on ne sait interpréter les commémoratifs.

Or, MM. Pagniez, Plichet et Varay, grâce à leurs observations antérieures, purent établir que le bromure de camphre était responsable de ces attaques et épargner ainsi à leur patient un traitement barbiturique prolongé et des examens répétés. A l'occasion de ce nouveau cas, ils firent quelques recherches bibliographiques sur la question et instituèrent une série d'expériences sur des lapins et des cobayes pour éprouver le pouvoir convulsivant du bromure de camphre.

M. Pagniez a bien voulu nous confier le soin de poursuivre ces investigations historiques et d'exposer les constatations qu'il a faites avec MM. Plichet et Varay chez les animaux soumis au B. C.

Grâce à sa bienveillance il nous a été permis d'observer nous-même avec M. Plichet les effets de ce médicament sur quelques cobayes.

Nous diviserons notre travail en trois chapitres :

I. Rappel sommaire des propriétés physico-chimiques du B. C. Etude historique des propriétés physiologiques et thérapeutiques du B. C.

II. Etude de l'épilepsie du B. C. chez l'homme.

III. Etude de l'épilepsie par B. C. chez le chat, le lapin et le cobaye.

Les deux premiers chapitres de ce travail sont dominés par le souci de résoudre cette antilogie : comment le bromure de camphre qui produit éventuellement de l'épilepsie a-t-il pu être considéré comme un sédatif du système nerveux et, à ce titre, comme antiépileptique ? Nous discuterons donc les constatations cliniques et expérimentales qui fondent cette réputation. Nous analyserons un ensemble d'observations semblables à celle que nous venons de rapporter pour démontrer les propriétés convulsivantes et, en examinant les conditions qui président à ces accidents, nous étudierons l'action du bromure de camphre sur des sujets épileptiques ou jugés tels.

De même, à propos de l'épilepsie par bromure de camphre chez des animaux, se posera le problème de l'aptitude convulsive dans une espèce animale et chez les individus de cette espèce.

A) L'épilepsie est-elle un phénomène général dans l'intoxication par le B. C. ?

B) Comment varie l'aptitude convulsive chez un animal donné. Les théories que nous développons chemin faisant, n'envisagent que certains aspects de la question et ne sauraient prétendre qu'à mieux poser les problèmes.

CHAPITRE I

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DU BROMURE DE CAMPHRE. HISTORIQUE ET DISCUSSION DES PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES ET DES INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE CE CORPS

C'est en 1861 que fut découvert par Swartz, professeur de Chimie à l'Université de Gand, le produit improprement dénommé aujourd'hui Bromure de camphre. Nous allons rappeler sommairement la préparation et les propriétés physico-chimiques de ce corps utilisé en clinique et au laboratoire depuis plus de soixante-quinze ans afin qu'il n'y ait pas de doute sur sa définition, sa constance et sa stabilité.

En faisant agir le brome sur le camphre Laurent avait obtenu un produit d'addition instable qui se présente sous la forme de cristaux rouges et répond à la formule $C_{10}H_{16}OBr_2$. Swartz a préparé le bromure de camphre, par la distillation du bibromure de Laurent et l'élimination d'une molécule d'acide bromhydrique selon l'équation



Nous ne nous attarderons pas à décrire les nombreux procédés de préparation qu'on a proposés depuis Swartz; Lienhart, dans sa thèse, en signale déjà trois: celui de Perkin, celui de Wurtz, celui de Gault, pharmacien de Nancy. Qu'il nous suffise de citer les noms de Perret, de Maisch, de Rocmer, de Cazeneuve, de Dubois qui se sont attachés à perfectionner

les méthodes antérieures. Rappelons que Clin simplifia beaucoup le mode de préparation du bromure en faisant agir directement le brome sur le camphre à la température de 100° sans pression, ni distillation et présenta à l'Académie des cristaux plus beaux que ceux qu'on obtenait jusqu'alors (Séance du 9 août 1875).

Voici, selon Lebeau et Courtois, comment on procède aujourd'hui :

On fait réagir le brome sur le camphre en solution chloroformique dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux, on dissout 15 parties de camphre dans 50 parties de chloroforme ou de tétrachlorure de carbone, on porte à l'ébullition et l'on fait tomber peu à peu 10 parties de brome. Il y a formation de B. C. avec dégagement de gaz bromhydrique qu'on retient dans de l'eau.

La réaction terminée, on sépare le dissolvant par distillation et le résidu est lavé avec une petite quantité d'alcool.

Ce monobromure de formule brute $C_{10}H_{15}OBr$ est le dérivé monosubstitué alpha du camphre du Japon dont un atome d'hydrogène est remplacé par un atome de brome. C'est la seule forme officinale de B. C. Il renferme 65,85 % de camphre et 34,60 % de brome. Il est donc pauvre en brome si on le compare aux principaux bromures employés en thérapeutique.

Le bromure de potassium en renferme.....	67,44 %
Le bromure de sodium.....	77,65 %
Le bromure de calcium.....	79,96 %
Le bromure d'ammonium.....	81,58 %

Il se présente sous la forme de beaux cristaux prismatiques incolores que l'on obtient, aujourd'hui, en traitant le bromure amorphe par l'éther.

Son odeur rappelle celle du camphre et de la térébenthine, il est insoluble dans l'eau, soluble dans 8,25 parties d'alcool à 95°, dans l'éther, le chloroforme et dans les huiles grasses

moyennant quelques artifices. Il se caractérise par les principales constantes physiques suivantes qui le distinguent de ses isomères.

Densité	1,44 à 150°
Point de fusion.....	76°
Point d'ébullition	274°

Il dévie la lumière polarisée à droite d'un angle de 139°. Vers 100° il commence à se sublimer. C'est un corps stable à la température ordinaire.

Il semble que les constantes physiques ne se soient précisées que longtemps après la découverte de Swartz. Toutefois, nous ne trouvons dans le *Dictionnaire de Chimie* de Wurtz de 1876, aucune trace de divergence qui ont pu séparer les chimistes antérieurement et les chiffres y concordent avec ceux du Codex actuel.

Si Maisch assigne au produit qu'il prépare pour Hammond la formule $C_{10}H_{16}OBr$, s'il y a désaccord, comme l'indique Lienhart, au sujet du point de fusion, on peut admettre cependant que c'est bien le même produit qu'on emploie en clinique depuis Bourneville.

Dès l'apparition du bromure de camphre dans la pharmacopée on s'est appliqué à en masquer l'amertume. On ne l'a guère prescrit que sous forme de pilules ou de dragées. Puis certains fabricants l'ont préparé sous forme de capsules glutinisées.

Bourneville a employé, en thérapeutique, une solution glycéro-alcoolique dont il recommande de ne pas injecter plus de quarante gouttes au même point. Ce n'est que plus tard qu'on a appris à dissoudre le bromure dans de l'huile végétale.

On admet actuellement qu'on peut le prescrire à la dose de 1 gr. 50 à 2 grammes par jour par fractions de 0,20 à 0,50.

L'étude rétrospective de la pharmacodynamie du bro-

mure de camphre est inséparable de l'étude clinique de ce médicament. En effet, si sa physico-chimie a été de bonne heure établie sur une base solide, dans le domaine médical, les applications thérapeutiques ont précédé l'expérimentation systématique sur l'animal et il y a tout lieu de croire que les résultats cliniques et peut-être aussi les constructions théoriques ont compromis la libre interprétation des faits expérimentaux. L'observation n'a pas pu s'affranchir du préjugé favorable.

Nous serons donc amenés à rappeler les usages thérapeutiques initiaux du bromure de camphre pour expliquer sur quoi fut fondée sa réputation. Du reste, comme il ne nous est pas donné de provoquer de nouvelles observations chez l'homme, les protocoles de nos prédécesseurs constituent un vaste champ où la critique peut se donner libre cours, à la lueur des acquisitions nouvelles. Ce qui nous a retenu le plus, c'est l'emploi du bromure de camphre dans l'épilepsie, lequel paraît en contradiction avec ses propriétés convulsivantes, mais est cependant retenu dans des ouvrages assez récents.

Peut-être n'est-il pas indifférent de situer l'apparition du bromure de camphre : on sait que l'introduction du bromure de potassium et des bromures alcalins associés avait marqué dans la thérapeutique de l'épilepsie un progrès considérable auquel s'attachent les noms de Laycock, Gueneau de Mussy, G. Sée, Voisin, Pidoux, Legrand du Saulle... Toutefois il subsistait des cas rebelles aux bromures. Ailleurs, l'intolérance obligeait à suspendre le traitement. Les accidents de petit mal cédaient moins bien à la médication, ou même devenaient plus fréquents. On était sur la voie du succès, il était légitime de poursuivre les recherches dans ce sens, il restait à obvier aux insuffisances et aux inconvénients des bromures alcalins et alcalino-terreux. C'est ainsi qu'on a essayé successivement une foule de composés bromés : bromure d'or, de rubidium, d'arsenic et même l'éosine qui

se sont révélés inefficaces ou plus dangereux que les bromures alcalins.

Il était logique de chercher une combinaison où l'élément nouveau renforçât ou corrigeât l'action du brome.

Une association de brome et de camphre devait séduire les esprits entre toutes. Le camphre a été préconisé, lui-même, dans l'épilepsie, par divers auteurs, en particulier Tissot, Werhlof, Richter et Cullen. Guersant, qui l'a essayé chez dix enfants épileptiques, n'en a du reste rien obtenu, non plus que dans la chorée.

Rappelons que, sous le Second Empire, les théories de Raspail avaient fait du camphre une véritable panacée des familles : la médecine officielle aurait-elle subi le contre-coup de ces théories dénuées de base scientifique ?

Quoi qu'il en soit, on peut concevoir que dans une première période, le bromure de camphre a été employé empiriquement comme une nouvelle médication bromée, puis, qu'avec Bourneville, s'est ouverte l'ère expérimentale et aussi l'ère des controverses.

*
* *

C'est Deneffe de Gand, qui, le premier, utilise le bromure de camphre dans la thérapeutique et rapporte entre autres un succès publié en 1871, dans le traitement d'un delirium tremens. Il donne, le premier jour, vingt pilules de 0 gr. 15 et constate déjà une amélioration. Dans les jours suivants, il continue la cure à la dose de 3 à 4 grammes. Le traitement est prolongé 8 jours et la guérison se maintient.

W. A. Hammond, médecin américain, ayant appris qu'un médecin belge avait, dix ans auparavant, employé le monobromure dans le delirium tremens et autres maladies nerveuses « analogues », désira éprouver par lui-même la valeur de ce médicament (mai 1872). Le professeur Maisch, de l'Ecole de Pharmacie de Philadelphie, réussit à le lui pré-

parer sous la forme de beaux cristaux blancs. Il l'emploie d'abord chez deux enfants, âgés de 15 et 18 mois, qui présentent des convulsions attribuées à la poussée dentaire.

Dans le premier cas, trois prises de un grain (5 à 6 centigrammes) sont suffisantes, deux prises dans le second cas.

Il rapporte également l'observation d'une jeune femme hystérique qui présente des crises de larmes ou de fou-rire et des convulsions épileptiformes et choréiformes. Il prescrit 4 grains par heure. Après deux doses, une amélioration se fait sentir, mais dix doses sont nécessaires pour enrayer l'attaque qui, d'ordinaire, ne cède ni à la suggestion ni à aucune médication.

Hammond a également traité des maux de tête occasionnés chez des femmes et des jeunes filles par le surmenage intellectuel. Il déclare qu'il n'hésiterait pas, dans un delirium tremens, à donner 5 grains par heure ou par demi-heure, avec l'espoir d'obtenir l'apaisement du malade.

Telles sont les constatations qui ont amené les cliniciens à considérer le bromure de camphre comme un « excellent sédatif du système nerveux » selon les termes mêmes de Deneffe.

Pourtant Swartz qui découvrit le bromure de camphre, « en ayant donné 4 grammes à un chien, le vit pris de convulsions d'abord cloniques, puis toniques, et produire un véritable tétanos ».

N'y a-t-il pas lieu de rapprocher les bienfaits du bromure de camphre dans le delirium tremens de ceux de la strychnine employée aujourd'hui et d'y comparer la tolérance remarquable qu'on observe dans ce cas pour un poison convulsivant ?

Tels sont les faits principaux qui ont présidé à l'introduction du bromure de camphre en France.

Bourneville est le premier auteur qui étudie avec méthode les propriétés physiologiques du bromure de camphre sur les animaux. C'est sur les résultats de ses expériences de la-

boratoire qu'il fonde les applications thérapeutiques de ce médicament.

Ses premiers travaux datent de 1874 ; on en trouve le compte rendu dans plusieurs numéros du *Progrès Médical* dont il est le rédacteur en chef, dans le *Practitioner* et dans plusieurs thèses qu'il a inspirées ; aussi nous contenterons-nous de les résumer en quelques tableaux.

Bourneville opère dans le laboratoire de Marey sur des cobayes, des chats, des lapins et des grenouilles et s'attache particulièrement aux effets du bromure sur la circulation, la respiration, la température et le système nerveux.

a) CIRCULATION. — Le bromure de camphre diminue le nombre des pulsations cardiaques sans troubler le rythme du cœur. Le ralentissement serait à peu près proportionnel à la dose injectée. Le rythme normal ne se rétablit que très lentement : en plus de vingt-quatre heures avec les doses de 0 gr. 28 et de 0 gr. 30.

Il existe, en outre, une vasoconstriction périphérique.

Animal en expérience	Dose de bromure	Pulsations par minute	Temps	
Cobaye jeune	0,28	de 160 à 108	en 3 heures	guérison
Cobaye	0,30	de 160 à 132	en 3 heures	»
Chat	0,40	— 68	en 7 heures	»
Même chat	0,50	de 200 à 116	?	mort
Chat plus gros	0,60	de 188 à 80	en 88 heures	»

b) RESPIRATION. — Le nombre des inspirations diminue. Il n'y a ni irrégularités, ni dyspnée, mais parfois « une sorte d'oscillation pendant l'inspiration comme si elle se faisait en plusieurs temps ».

Animal en expérience	Dose de bromure	Respirations	Temps	
Chat	0,25	de 60 à 44	en 1 heure	Mort
Cobaye	0,375	de 44 à 16	en 4 heures	
Chat	0,50	de 70 à 23	en 8 heures	
Chat	0,60	de 70 à 16	en 58 heures	

c) TEMPÉRATURE. — La température est abaissée. Mais il y a lieu de considérer plusieurs cas, suivant la dose.

a) Avec des doses faibles ou moyennes, la chute de température est suivie d'une réascension beaucoup plus lente.

b) Avec des doses fortes et fatales, il se produit une ébauche de réaction après laquelle la température continue à tomber.

c) Avec des doses très fortes l'abaissement thermique considérable conduit l'animal sans rémission à la mort.

Dans ses expériences sur la température, Bourneville observe chez le chat des convulsions manifestement épileptiques ; elles se trouvent décrites par le détail dans deux de ses protocoles et nous en rapporterons un exemple dans notre troisième partie.

Pourtant Bourneville n'y prête aucune attention, il est surtout frappé par les phénomènes de torpeur et de parésie qui dominent le tableau dans ses comptes rendus et conclut, comme Deneffe, aux vertus sédatives du B. C.

Animal en expérience	Dose de B. C.	Abaissement thermique	Temps
Jeune cobaye	0,05 pro die pendant une semaine	Varie entre 0°5 et 2°8	en 40 minutes en 4 heures en 43 heures
Cobaye plus gros	0,10 pro die pendant 9 jours	varie entre 0°9 et 2°3	
Chat de 1 mois	0,15	2°2	
Chat de 5 semaines	— + 0,50	de 37°7 à 34°	
Chat de 5 à 6 semaines	— + 0,65	de 39°1 à 31°8	

N. B. — Dans le dernier cas il y a ébauche de réaction. La température tombe à 29°8 dans les 19 heures qui suivent l'injection, remonte à 33°2 dans les 14 heures et redescend à 31°8 (deux heures avant la mort de l'animal).

Donc, en résumé, il faut reconnaître au bromure de camphre les effets suivants :

- diminution des battements du cœur,
- ralentissement de la respiration,
- abaissement thermique
- propriétés sédatives.

Accessoirement, Bourneville constata un amaigrissement rapide chez les animaux soumis pendant longtemps à ces expériences.

Le bromure de camphre est employé en injections sous-cutanées sous la forme d'une solution glycéro-alcoolique ainsi formulée.

Bromure de camphre	3 gr.
Glycérine	22 gr.
Alcool	35 gr.

« Ces recherches nous ont conduit, dit Bourneville, à étudier les effets thérapeutiques du camphre monobromé chez un certain nombre de malades du service de M. Charcot à la Salpêtrière. »

Il essaie le médicament dans les affections cardiaques d'origine nerveuse pour lutter contre les palpitations, la dyspnée, l'angoisse, dans l'asthme et l'emphysème pour combattre la dyspnée, dans la chorée, la paralysie agitante et l'hystérie, contre l'agitation, le tremblement et les convulsions en général et c'est de là qu'il aurait été amené à introduire le bromure de camphre dans le traitement de l'épilepsie.

En novembre 1874, Robert Lawson ayant refait les expériences de Bourneville, rapporte dans un article du *Practitioner* ses observations sur les propriétés physiologiques et

thérapeutiques du bromure de camphre et confirme « jusqu'à un certain point » celles de Bourneville. Des difficultés d'ordre matériel l'obligent à différer de plus amples recherches.

Pourtant, dès ce moment, les conclusions de Bourneville ne sont pas adoptées par tous sans restrictions. Il est critiqué, en particulier, sur sa méthode expérimentale qui ne tient pas compte des effets associés de l'alcool et de la glycérine dans la solution employée. On lui reproche d'avoir hâtivement transposé sur le plan clinique des constatations de laboratoire. Ces constatations même ne se seraient pas toujours confirmées aux yeux d'autres expérimentateurs.

On trouve la trace de ces controverses dans la thèse de Lienhart, soutenue en janvier 1875 et inspirée par Poincaré et dans les *Bulletins de la Société de Thérapeutique*. Lienhart cherche à contrôler sur l'homme sain et sur le malade les propriétés que Bourneville reconnaît au bromure chez l'animal. Il ne trouve aucune action antithermique appréciable ; le pouls ne serait guère modifié. Il dénonce la fréquence de l'intolérance gastrique et loin d'observer des effets hypnotiques, il signale des phénomènes d'excitation motrice et psychique dont nous utiliserons la description.

De même, administré à des lapins, mêlé à du lait, le bromure de camphre n'agirait pas sensiblement sur la température, ni le pouls et au lieu de provoquer le sommeil, il se comporterait comme un convulsivant.

D'où Lienhart conclut que Bourneville a attribué au bromure ce qui était dû au solvant, c'est-à-dire à l'alcool.

D'autre part, dans la séance du 27 janvier 1875, Trasbot, médecin vétérinaire, « rend compte à la Société de Thérapeutique, d'expériences qu'il vient de faire sur des chiens avec le bromure de camphre. Il l'a employé sur des chiens atteints de chorée ou d'épilepsie. Au lieu des phénomènes de sédation et d'hypnotisme signalés par Bourneville, il a trouvé une excitation puissante ; les accès d'épilepsie

allaient en augmentant avec les doses. Il donne de 0 gr. 10 à 0 gr. 25 sans stupéfaction ; avec 1 gramme il y a d'abord de l'excitation, des contractions toniques, de l'accélération de la respiration, de la salivation. Cela dure de 15 à 20 minutes, puis, survient de la somnolence, une torpeur marquée ; la sensibilité est conservée, la température ne baisse pas, de sorte qu'à titre d'agent thérapeutique et à titre d'agent toxique, les résultats sont absolument opposés à ceux qu'on avait annoncés. C'est un poison convulsivant, analogue à la strychnine ».

En réponse aux critiques qu'on lui adresse sur sa méthode expérimentale, Bourneville objecte les faits suivants :

« Deux chats de la même portée reçoivent une quantité égale l'un (A) d'un mélange d'alcool et de glycérine sans B. C. l'autre (B) du même mélange d'alcool et de glycérine, contenant, en solution pour 100 grammes, 8 grammes de B. C. Chez le premier (A) la température descend de 39° à 36°⁴ en quatre heures ; il guérit. Chez le second (B) la température descend de 39° à 27°⁴ en trente heures et il succombe. Après avoir laissé le chat (A) revenir tout à fait à l'état normal, Bourneville lui a injecté une dose de solution de B. C. égale à celle du mélange d'alcool et de glycérine qu'il avait reçue dans la première expérience et il est mort. »

Cette expérience, et d'autres analogues, montrent que si le solvant est lui-même susceptible de produire un abaissement thermique, l'action du bromure de camphre sur la température est indubitable.

Lawson (*Practitioner*, avril 1875) ayant repris ses recherches se montre décidé à abandonner complètement l'emploi du B. C. chez ses malades de West Riding Asylum. Il reconnaît à ce médicament des propriétés hypnotiques et calmantes remarquables, mais lui reproche d'irriter la muqueuse gastrique et de n'être soluble que dans un véhicule irritant, donc incommode à utiliser en injections. Il bornera désormais son emploi à l'expérimentation.

Les conclusions de ses nouvelles recherches pratiquées sur des cobayes, des lapins et des chiens concordent à nouveau avec celles de Bourneville, mais les phénomènes convulsifs y sont mentionnés en termes exprès. « Quoiqu'il soit plutôt exceptionnel qu'on produise des convulsions par l'administration de B. C., je remarquai au cours de mes observations que presque tous les animaux eurent des accès passagers de tremblement qui affectaient le corps tout entier et les membres et qui, tout en étant dus probablement à la chute thermique, étaient caractérisés par tous les éléments d'un accès de convulsions cloniques. »

Il note, en outre, qu'à doses moyennes, le B. C. produit « de la torpeur entrecoupée d'hallucinations ou d'illusions ».

Pathault, dans sa thèse (mai 1875), apporte une nouvelle série d'expériences pratiquées sur le cobaye, dont les résultats se calquent sur ceux de Bourneville et de Lawson et paraissent devoir corroborer les conclusions de ces auteurs. Pathault confirme l'action du B. C. sur le pouls, la température et la respiration et insiste sur l'action hypnotique de ce corps. « Même à doses faibles, écrit-il, cette propriété est manifeste. Chez les cobayes, à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 16, la somnolence est telle que ces animaux qui sont si craintifs se blottissent dans un coin et se laissent prendre sans manifester aucune inquiétude. Cette somnolence est d'autant plus grande que la dose a été plus forte, et avec 0 gr. 30 un cobaye est complètement endormi, etc. »

Mais, pourtant, il note les restrictions de Lawson et rappelle que Bourneville a observé de véritables crises d'épilepsie chez le chat, ce qui ne l'empêche pas d'admettre, avec Valenti y Vivo, l'antagonisme du bromure de camphre et de la strychnine.

Dans son chapitre de thérapeutique, il n'est plus question de l'action du B. C. sur la température, le pouls et la respiration, les applications cliniques du nouveau remède con-

cernent le système nerveux : traitement de l'insomnie, traitement des algies, traitement des états convulsifs.

Mentionnons que les expériences de Pathault qui conduisent aux mêmes observations que celle des auteurs précédents ont été menées dans les mêmes conditions, c'est-à-dire avec la solution glycéro-alcoolique injectée sous la peau du cobaye.

Que résulte-t-il, somme toute, des recherches de Bourneville et de Pathault sur le bromure de camphre ?

Que la solution glycéro-alcoolique de B. C. ralentit le pouls et la respiration et abaisse la température, qu'elle est hypnotique.

Mais, ces effets observés sur des animaux de laboratoire sont obtenus avec des doses considérables par rapport à celles qu'on utilise en clinique. Ce sont des effets toxiques que l'on ne retrouve pas chez l'homme sain aux doses thérapeutiques. Pathault, lui-même, reconnaît que s'étant soumis pendant plusieurs jours à ce médicament, il n'en a éprouvé « aucun trouble physiologique bien appréciable » et en ce qui concerne l'abaissement thermique, il le donne dans sa conclusion comme un indice d'intolérance qui doit entraîner la suspension de la médication.

Autre point : Quoi qu'en pense Bourneville, il est impossible dans ces expériences de dissocier ce qui appartient en propre au B. C. et ce qui revient au solvant glycéro-alcoolique, la contre-épreuve que nous avons mentionnée ne permet pas de déduire avec précision le rôle du bromure de camphre, car les phénomènes biologiques ne sauraient être assimilés à des nombres algébriques, s'additionner et se soustraire mathématiquement. Ainsi l'emploi du bromure de camphre en nature est indispensable pour apprécier ses vertus propres.

Enfin, il est une proposition qui doit retenir notre attention tout particulièrement : que le bromure de camphre est hypnotique. De cette proposition semblent découler la

plupart des indications thérapeutiques énumérées par Pathault, si l'on admet un lien entre ses recherches expérimentales et les applications cliniques. Or, Lawson a bien montré que, si la solution du B. C. produit le sommeil, il s'agit d'un sommeil anormal, entrecoupé de phénomènes d'excitation et Bourneville oublie dans ses raisonnements des faits qu'il a bien observés : c'est ainsi que dans sa note à l'Académie des Sciences (août 1875), il n'est pas question des phénomènes convulsifs produits par le bromure de camphre.

Du reste, les faits cliniques que nous avons rapportés ne prouvent pas davantage que le bromure de camphre soit un hypnotique. En effet, si, dans quelques cas il a procuré le sommeil au malade, il ne s'agit pas là d'une propriété se manifestant dans toute l'espèce humaine et de même qu'on ne qualifie pas d'hypnotique la digitale qui permettra éventuellement à un cardiaque de s'endormir, de même on ne saurait s'autoriser de cas particuliers pour conclure que le B. C. fait dormir.

Les recherches de Bourneville, Lawson et Pathault concernant l'action du B. C. sur les appareils circulatoire et respiratoire et sur la fonction thermique ont inspiré, elles aussi, certaines applications thérapeutiques tombées aujourd'hui dans l'oubli. C'est ainsi que certains auteurs l'ont prescrit dans la fièvre typhoïde (Warren), dans le choléra infantile (Curryer) c'est-à-dire dans des affections où l'on avait tout aussi heureusement employé le camphre auparavant pour lutter contre le collapsus et l'adynamie.

Il est une application du B. C. qui a résisté à l'épreuve du temps et qu'il nous paraît intéressant d'étudier parce que le bromure y apparaît comme sédatif du système nerveux et dépresseur médullaire. C'est l'éréthisme génital et la douleur qui accompagnent certaines affections génito-urinaires, cystite, métrite, blennorrhagie. Un vieil adage de l'école de Salerne (*camphora per nares castrat odore mares*) rappelle que le camphre est considéré depuis des siècles comme ana-

phrodisiaque. Au siècle dernier Ricord l'associait à l'opium et à la thridace dans le traitement symptomatique de la blennorrhagie.

Pourquoi lui a-t-on préféré le bromure de camphre ? Est-ce à cause de l'action dépressive du brome ?

On ignorait que le camphre fut éliminé par le rein et pût agir directement sur les muqueuses urinaires.

Or, Pathault, étudiant la destinée du bromure de camphre, parvint à caractériser le brome dans l'urine, grâce au procédé de Rabuteau et Gubler a écrit, en 1877, que « le camphre qui, habituellement ne traverse pas les reins se laisse probablement éliminer par cet organe, quand il est sous forme de camphre monobromé ». Excellent moyen de porter le camphre au contact des voies urinaires.

Ce n'est qu'après les travaux de Gautier qu'on apprend à connaître les conjugaisons glycuroniques et que le camphre, comme son dérivé bromé, passe dans l'urine.

N'y a-t-il pas lieu d'admettre une action topique du camphre et de son dérivé bromé sur les muqueuses des voies urinaires comparables à celle des balsamiques auxquels ils s'apparentent et une action vasculaire du même type que celle des emménagogues du genre absinthe, armoise, auxquelles s'ajoute peut-être l'action du brome sur le système nerveux ?

Lorsqu'on consulte les ouvrages modernes de pharmacologie ou de thérapeutique on constate que l'accord n'est pas fait sur la place à assigner au B. C. dans la pharmacopée actuelle, on le trouve rangé soit parmi les bromures, soit parmi les dérivés du camphre, soit dans l'une et l'autre classe au corps du même ouvrage.

A la vérité, il ne semble pas avoir été fait de recherches récentes sur ce médicament et les opinions historiques voisinent avec les déductions scientifiques.

Certains auteurs considèrent comme un paradoxe l'associa-

tion d'un dépresseur et d'un stimulant du système nerveux central dans le même corps (Richaud).

D'autres admettent que les propriétés antispasmodiques que lui confère son noyau aromatique s'y harmonisent heureusement avec les propriétés sédatives du brome (M. Loeper).

De cette conception, il résulterait que le B. C. doit être employé à doses faibles pour rester dans les limites où le **camphre est antispasmodique.**

Nous espérons avoir suffisamment montré que les diverses applications du bromure de camphre n'ont pas renouvelé la vieille médication camphrée ; que les recherches expérimentales de Bourneville et de Pathault n'ont qu'un intérêt doctrinal et ne justifient pas leurs conclusions et que si le bromure de camphre participe aux propriétés antispasmodiques et analgésiques du camphre et des essences, il ne saurait être considéré comme un hypnotique.

CHAPITRE II

CRISES ÉPILEPTIQUES PAR BROMURE DE CAMPHRE EN CLINIQUE

Les effets convulsivants du camphre monobromé ont été reconnus de très bonne heure chez les animaux de laboratoire et spécialement chez le chat. Nous avons dit que Bourneville lui-même, qui a lancé ce médicament dans la thérapeutique en France et qui l'a employé sur une grande échelle dans des affections diverses, n'ignorait pas qu'il fût capable de produire expérimentalement des phénomènes épileptiformes.

Or, dans les nombreuses publications de Bourneville, jamais, à notre connaissance, n'est mentionnée l'éventualité d'accidents convulsifs en clinique. Le fait n'est pas davantage signalé par les élèves de Bourneville qui ont traité de ce médicament dans leur thèse.

Nous nous sommes appliqué à rechercher dans les Annales de la thérapeutique la description d'accidents convulsifs imputables au B. C. pour compléter, si possible, les renseignements apportés, à ce sujet, par MM. Pagniez, Plichet, Varay dans leur article de la *Presse médicale*. En dehors des cas d'épilepsie traités par le B. C. où il est difficile de discerner les convulsions toxiques des convulsions spontanées, ces accidents, semble-t-il, s'observèrent très rarement en raison, sans doute de la prudence des cliniciens Bourneville, en particulier, n'atteignait que progressivement la dose jugée optimale et espaçait les cures.

Lienhart fut le premier à décrire dans sa thèse les phénomènes nerveux qui traduisent l'intoxication par le B. C. depuis les simples vertiges jusqu'à la véritable crise épileptique et au délire hallucinatoire. Mais il est juste de dire qu'il n'a pas montré autant de modération que Bourneville et qu'il a administré le bromure *larga manu*.

Nous diviserons, ainsi, notre partie clinique :

a) Nous rapporterons dans l'ordre chronologique les observations d'accidents épileptiques, dus au bromure de camphre en ajoutant aux cas cités par MM. Pagniez Plichet et Varay ceux de Lienhart et celui de Bossard ainsi que les cas plus récemment publiés de Radovici.

b) Etant donné que le B. C. peut produire une épilepsie toxique, nous nous efforcerons de mieux comprendre ce phénomène à la lumière de faits bien connus : les propriétés convulsivantes du camphre et des essences.

c) Nous tâcherons de préciser dans quelles conditions le bromure devient convulsivant chez un sujet réputé normal et si l'on peut concilier l'opinion ancienne, suivant laquelle le B. C. est antiépileptique avec le fait qu'il donne des convulsions. Nous étudierons, à la faveur des travaux de Lillies tierna et de quelques observations cliniques la sensibilité au B. C. chez les non épileptiques et chez les épileptiques.

*
* *

OBSERVATION I. — 1^{re} OBSERVATION DE LIENHART (1875)

Saume Marie, âgée de 22 ans, ouvrière à la Manufacture de Tabacs de Nancy, blonde, grande, d'une constitution, en apparence robuste, peu réglée, entre à l'hôpital Saint-Charles, salle Sainte-Françoise, lit N^o 8, le 26 septembre 1874. Elle se plaint de douleurs vagues, généralisées et de douleurs plus localisées dans les lombes et le bassin. Depuis le 25 au soir, elle s'est aperçue que tout son corps était couvert d'une éruption. Elle en profita pour venir à l'hôpital.

A l'examen, on constate une urticaire généralisée. Le 26 au soir, jour de l'entrée, la température est à 39°, le pouls est de 96, la soif est vive. Il n'y a pas ou peu d'appétit, la langue est blanche. La malade a quelquefois des rétentions d'urine qui durent 24 heures. On lui prescrit de la limonade et un grand bain.

Le lendemain, 27, l'urticaire a disparu. Les urines examinées sont claires, sans albumine, ni sucre, aucun dépôt, constipation et diarrhée alternant depuis quelque temps déjà. Jamais la malade n'a eu de crise hystérique. Température 37°. Pouls 88.

28 et 29 septembre : Rien de particulier. La quantité d'urine, en 24 heures, varie entre 2 et 3 litres. Il n'a pas été nécessaire encore de sonder la malade.

1^{er} octobre : On lui administre 0,80 de camphre monobromé à prendre en 4 fois dans la journée.

2 octobre : On lui administre 1 gr. 60 du médicament en quatre doses.

3 et 4 octobre : Même dose de B. C. que la veille. La malade le supporte, pas de vomissements, mais les douleurs des jours précédents subsistent toujours.

5 octobre : Administration de 3 grammes de B. C. Cette dose est continuée les jours suivants. On note, chaque jour, la température et le pouls matin et soir, une heure et demie environ après la prise du médicament, de façon à pouvoir juger son action physiologique.

Rien de particulier jusqu'au 11 octobre : il est bon de remarquer que la température se maintient toujours sans aucune oscillation entre 37 et 37°4 et le pouls entre 50 et 60. Comme effet curatif il n'y a pas encore lieu de conclure à une action, la malade offre toujours les mêmes symptômes douloureux vagues.

14 octobre : Le matin, à 6 heures, la malade est épouvantée tout à coup par l'agitation d'une folle. Moins d'une heure après on constate l'apparition d'une urticaire aussi généralisée que la première :

Matin, température, 39°2, P. 72.

Soir, température, 37°8, P. 68.

L'éruption disparaît complètement dans la nuit suivante.

15 au 24 octobre : La température reprend sa marche uniforme, momentanément interrompue. Elle offre, cependant, à dater du 20 octobre, quelques oscillations d'ailleurs légères. Le pouls est un peu

plus fréquent. Le B. C. a toujours été bien supporté jusqu'à présent, sauf quelques vertiges, que ni la malade, ni moi n'osions mettre sur le compte du médicament. Cependant, dans la journée du 20, la malade est prise de nausées et de vomissements. Les fonctions digestives se font lentement, comme auparavant.

A 4 heures 1/2 du soir, sans cause connue, la malade accuse tout à coup une hallucination avec perversion de tous les sens. Elle voit des fantômes, entend des bruits, prononce des paroles incohérentes, cela ne dure guère plus de deux minutes ; la malade était assise dans son lit, à ce moment. Tout à coup elle tombe brusquement en arrière et ses membres sont agités de contractions comme s'ils étaient soumis à l'influence d'excitations électriques. Après cinq minutes elle est dans une résolution complète et dans le coma, l'écume aux lèvres, on ne voit pas trace de morsure de la langue, il y a émission involontaire d'urine, des sueurs profuses.

5 heures du soir, température 37, pouls 100. Hébétude toute la nuit et le lendemain, insomnie ; la malade n'a aucun souvenir de ce qui s'est passé. Il y avait une demi-heure qu'elle avait pris le second gramme de B. C. quand son accès est survenu.

Commentaire : En somme, il s'agit d'une jeune femme de vingt-deux ans qui accuse des douleurs dont Lienhart ne définit pas la cause et chez qui on a voulu éprouver les vertus antalgiques du bromure de camphre. Du 1^{er} au 24 octobre, elle est soumise à ce traitement, à l'exclusion de tout autre. Dès le cinquième jour, on atteint la dose de 3 grammes à prendre en 3 prises dans la journée. Quoique cette dose puisse être considérée comme assez forte selon les règles actuelles de posologie, les seuls signes d'intolérance que présente cette malade sont des vertiges qui sont mentionnés du 15^e au 20^e jour du traitement qui paraissent avoir existé déjà auparavant et auxquels on n'a pas prêté grande attention. Une fois, cependant, il y a des nausées et des vomissements.

L'abaissement de la température au cours de l'emploi du B. C. a été signalé comme symptôme avant-coureur des convulsions par Bourneville et Lawson. Rappelons que la ma-

lade était apyrétique depuis trois jours quand la médication fut instituée. Or, le B. C. est resté sans influence nette sur la température. On n'observe, à aucun moment, d'hypothermie. Cette constatation, au reste, ne nous étonne pas, car on sait aujourd'hui que les médicaments antithermiques comme l'antipyrine, la quinine, le salicylate de soude, efficaces contre la fièvre, sont sans action sur la température normale dans les limites des doses thérapeutiques du moins. Ils sont plus proprement fébrifuges qu'antithermiques.

En outre, le B. C. n'empêche pas davantage la température de s'élever à 39° le 14 octobre, en même temps qu'apparaît une nouvelle poussée d'urticaire.

Quant au pouls qui battait à 88 le 27 septembre, il ne compte plus que 50 à 60 pulsations par minute. Peut-être le cœur est-il un peu déprimé par la médication ? Mais, en vérité, rien d'alarmant de ce côté.

En conclusion, ni l'hypothermie ni la bradycardie ne peuvent être invoquées pour expliquer la crise épileptique qui apparaît au 24^e jour du traitement. L'hypothèse de Lawson qui considère la crise comme une réaction de l'organisme contre la chute thermique ou au moins comme un phénomène apparaissant au point décline de la courbe thermique, cette hypothèse ne vaut pas pour le cas présent. On ne peut pas davantage évoquer ici l'épilepsie du pouls lent permanent.

A part les vertiges et les vomissements du 20^e jour, rien ne laissait prévoir une intolérance particulière du B. C. chez la malade de Lienhart.

Ayant recherché des indices d'intoxication qui se sont révélés banaux, analysons maintenant la crise elle-même. Elle comporte :

a) Une aura psychique caractérisée par des hallucinations visuelles et auditives et des propos délirants.

b) Une chute en arrière dans le lit avec perte de conscience,

des convulsions cloniques semble-t-il ; une miction involontaire, de la salivation, des sueurs.

c) Un coma avec résolution musculaire suivi d'un état d'obnubilation intellectuelle.

L'aura dure deux minutes, la crise cinq minutes et, au réveil, la malade n'a aucun souvenir de ce qui lui est arrivé.

Il est regrettable que l'observation ne mentionne aucun examen neurologique pour authentifier le caractère organique de la crise. On spécifie toutefois dans l'anamnèse que la malade n'était pas sujette à l'hystérie et l'ensemble symptomatique que nous avons résumé permet de conclure à une crise épileptique indiscutable et non à une crise pithiatique.

En l'absence de données précises, il est difficile de deviner la nature exacte de la maladie qui avait conduit cette jeune femme à l'hôpital. Tout au plus peut-on éliminer la présomption d'une néphrite aiguë et soupçonner en dehors de l'urticaire fébrile une affection génitale ou urinaire qui ne comporterait pas l'éventualité d'une crise d'épilepsie endogène.

C'est donc le B. C. qu'il faut incriminer.

Ainsi, nous sommes en présence d'un sujet qui fait une crise d'épilepsie par le B. C. non point au début du traitement, mais à la suite d'une véritable intoxication systématique de 24 jours et après avoir absorbé une dose totale d'environ 65 grammes de médicament.

Sans prétendre donner une explication de ces faits, nous nous permettrons quelques réflexions au sujet de cette observation.

Il semble y avoir deux ordres de phénomènes à considérer ici : les uns, inhérents à l'accumulation de la drogue dans l'organisme, les autres relatifs à l'intoxication des centres nerveux en particulier.

Voici un poison qui a d'abord été bien toléré, puis a causé quelques vertiges : un jour, sans facteurs nouveaux, des vomissements. On ne peut parler d'une idiosyncrasie. Tout se passe comme si l'organisme s'était saturé progressivement,

devenant impuissant à métaboliser et à neutraliser assez vite cette substance étrangère. C'est la répétition d'une dose anodine qui a créé l'intolérance et produit les accidents.

Mais, peut-on admettre qu'en ce qui concerne le système nerveux central il n'existait pas chez cette malade une prédisposition latente à la convulsion ? Nous étudions ailleurs une observation de MM. Pagniez, Plichet et Varay concernant une autre femme sujette à l'urticaire chez qui une première prise de B. C. à dose modérée provoque une crise épileptique. La coexistence d'urticaire et d'épilepsie chez un même sujet a été signalée et M. Pagniez comparant l'épilepsie avec les autres maladies à crises d'un point de vue uniquement clinique du reste, écrit qu'« elle (l'urticaire) a été observée chez le comitial, soit comme manifestation prémonitoire survenant à plus ou moins long intervalle avant la crise (Féré) soit comme manifestation alternante » (l'Épilepsie, p. 132).

Nous n'y insisterons pas davantage : dans l'observation de Lienhart l'aptitude convulsive n'est pas aussi évidente que dans l'observation à laquelle nous faisons allusion. Elle n'éclate pas d'emblée. Il a fallu une répétition des doses, une sommation des excitations pour déclencher la crise.

Peut-être s'agit-il d'une aptitude convulsive transitoire due à l'usage prolongé d'un excitant du système nerveux central ? Toutefois, si dans les mêmes conditions un sujet quelconque ne répond pas par une crise convulsive, on peut alors faire intervenir chez la malade de Lienhart l'hypothèse d'un déséquilibre humoral ou neuro-végétatif dont l'urticaire serait une des résultantes.

Il semble donc qu'il y a eu, d'une part, fléchissement dans l'élimination du poison et, d'autre part, abaissement du seuil d'excitabilité des centres nerveux tel que, sans cause apparente, un jour propice, la crise survient.

« Les choses se passent tout à fait comme si pendant une certaine durée se faisait une accumulation de poison qui, à un

moment donné, serait en quantité suffisante pour agir ou pour être brusquement neutralisé au cours d'une réaction violente » (*l'Epilepsie*, p. 127).

En ce qui regarde la physionomie de la crise, il est un fait notable c'est l'aura psychique qui ne se retrouve dans aucune autre observation que nous connaissions.

Lienhart rapporte le cas d'un malade traité au B. C. à la dose quotidienne de un gramme, qui présentait du délire nocturne pendant la cure, ce délire cessant avec la suspension du médicament.

Ces faits évoquent à l'esprit bien plus les propriétés excitantes du camphre que les propriétés sédatives de l'ion brome, le B. C. loin de se comporter ici comme un hypnotique, exalte et pervertit les facultés intellectuelles.

Nous avons donc, sous les yeux, un tableau particulièrement intéressant où se trouvent réunis les phénomènes d'excitation motrice, d'excitation sensorielle et d'excitation psychique produits par le B. C. Mais Lienhart ne se laisse pas émouvoir par cet incident et poursuit ses investigations sur les effets du B. C. Et l'on trouvera ici le protocole de son auto-observation.

OBSERVATION II. — 2^e OBSERVATION DE LIENHART

J'ai voulu juger par moi-même de l'effet du camphre monobromé et voici ce qui s'est produit :

Le 21 octobre je pris, à jeun, 50 centigrammes de B. C. Je notai avec soin d'heure en heure la température et le pouls, mais ils ne furent pas sensiblement différents de ce qu'ils avaient été les jours précédents dans les mêmes moments et dans les mêmes conditions hygiéniques. Seulement 20 ou 25 minutes après l'ingestion du médicament, j'éprouvai des éructations de camphre et des nausées et plus tard, des vertiges avec un malaise général. Ce jour-là, je constatai une diminution de l'appétit.

Le lendemain 22, après une nuit calme cependant, je ressentis

une grande lassitude des membres ; dans la journée, mon appétit était diminué.

Le 23, à sept heures et demie, je pris, toujours à jeun, un gramme de B. C. A huit heures, je me rendis comme d'habitude à l'hôpital Saint-Charles.

Chemin faisant, je commençais à éprouver quelques vertiges ; ma marche devint légèrement incertaine et j'eus des éructations de camphre et des nausées.

Arrivé à l'hôpital, je suivis la clinique de M. le professeur Parisot et les phénomènes que je ressentais depuis environ un quart d'heure allèrent en s'accroissant. Le malaise augmenta, il survint des éblouissements qui me firent rechercher l'air auprès d'une fenêtre ouverte.

A ce moment, je sentis mes idées se troubler, je me rappelai cependant être revenu de la fenêtre vers le lit où était le professeur entouré des élèves, mais, à partir de ce moment, je perdís complètement le sentiment de ce qui se passait autour de moi. C'est un excellent ami et collègue, Baraban, qui ne m'a pas quitté un seul instant pendant que j'étais sous l'influence du médicament qui a complété cette observation.

« A peine revenu au milieu de nous, tout à coup et au moment où on lui faisait, à plusieurs reprises, une question qu'il n'avait pas l'air d'entendre, mon ami Lienhart fait brusquement deux pas en arrière et tombe à la renverse, les bras étendus en poussant un cri rauque assez prolongé. On croit à une syncope, car la pâleur est considérable, mais la face se congestionne, les jambes, les bras et la mâchoire sont agités de mouvements convulsifs, la respiration est irrégulière, saccadée et l'écume paraît sur les lèvres. Cet état dure 2 à 3 minutes pendant lesquelles on cherche à faciliter la respiration et la circulation, puis le malade tombe dans un anéantissement complet.

Transporté sur un lit, on observe 15 ou 20 minutes après le début des accidents que le diaphragme et les muscles abdominaux cherchent à expulser le contenu de l'estomac. Bientôt les yeux se rouvrent, mais le regard est sans expression, les facultés intellectuelles anéanties, et le malade ne reconnaît personne.

Vers neuf heures vingt minutes, c'est-à-dire environ une heure après le commencement de l'accès, de violents efforts de vomisse-

ments surviennent coup sur coup et il y a expulsion d'une très petite quantité de liquide filant et légèrement coloré par la bile... »

Peu à peu, je revins à moi, je repris graduellement possession de ma mémoire et, à onze heures et demie, je me sentis assez fort pour regagner mon domicile au bras d'un de mes amis.

Ce jour-là et le suivant mon appétit était perdu, les forces physiques à peu près nulles et les effets intellectuels totalement impossibles. J'avais en même temps une céphalalgie frontale intense.

Après deux nuits de repos, je me trouvai comme avant l'accident, La langue présentait des traces de morsures.

Jamais, auparavant, je n'avais eu d'accidents nerveux d'aucune nature. Je n'ai pas eu d'émission involontaire d'urine pendant que j'étais dans le coma mais, deux heures après être revenu à moi, j'urinaï abondamment. L'urine était excessivement laiteuse. Je la fis analyser par M. Ritter, professeur de Chimie physiologique à la Faculté, qui n'a pas trouvé trace de camphre monobromé.

Et Lienhart conclut qu'il s'agit d'un accès épileptiforme imputable au médicament.

Commentaire : Ici, encore une crise typique chez un jeune homme qui a ingéré quelques heures auparavant un gramme de bromure de camphre et qui n'avait jamais subi de crises nerveuses antérieurement.

Cette fois, c'est dès le deuxième essai que les accidents surviennent.

Le médicament fut pris à jeun et cette condition aggrava sans doute les signes d'intolérance gastrique qui sont plus prononcés que dans l'observation précédente. En effet LIENHART accuse peu après l'ingestion du bromure des nausées, des éructations, un état vertigineux ; la crise est suivie de vomissements répétés dont nous avons, du reste, écourté la description.

Si nous relevons ces détails, c'est que l'irritation des voies digestives ne nous paraît pas une circonstance indifférente et que nous sommes tentés de lui attribuer un rôle dans le dé-

terminisme de la crise convulsive. On connaît les troubles réflexes qui précèdent et accompagnent le vomissement après ingestion d'un aliment mal toléré ou d'un médicament irritant : pâleur de la face, éblouissement, vertiges, sueurs, dérobement des jambes, syncope parfois. C'est la souffrance d'un viscère que traduit ce désarroi général de la circulation. Mais, en dehors de ces phénomènes banaux il est des cas moins connus et moins fréquents où la souffrance d'un viscère a pu déclencher une crise d'épilepsie réflexe. Gutmann, dans un article sur l'épilepsie des dyspeptiques (*Presse médicale*, 1927) rapporte que chez des sujets atteints d'appendicite la palpation de la région appendiculaire peut, le cas échéant, provoquer une crise.

Par analogie, nous sommes amené à considérer que l'irritation de la muqueuse gastrique n'est pas étrangère au déclenchement de l'attaque dans le cas de Lienhart. Et peut-être n'est-il pas indispensable que l'intolérance digestive soit très évidente et douloureusement perçue par le sujet, ce qui permettrait de généraliser cette explication aux différents cas d'épilepsie par B. C.

OBSERVATION III. — OBSERVATION DE BOSSARD (1901)

Il s'agit d'un garçon de 13 ans, F. Auguste. Depuis trois semaines, il est atteint d'une chorée typique qui s'est aggravée de jour en jour. Les mouvements sont très accusés au niveau de la face, au niveau des membres, l'enfant ne peut plus s'habiller seul et mange difficilement. La parole est bredouillante, presque impossible, l'écriture illisible, la démarche titubante. Le caractère est triste, irritable, l'enfant refuse de s'amuser avec ses camarades et pleure sans motif. Le sommeil est très agité. On constate une hyperesthésie marquée au niveau des bras et des avant-bras.

Nous voyons l'enfant pour la première fois le 12 janvier 1899. On lui prescrit le bromure de camphre en capsules (1), à doses progressi-

(1) Les capsules sont de 0 gr. 20.

vement et rapidement croissantes. 2 capsules le 12 janvier, augmenter chaque jour d'une pour atteindre la dose maxima de 8 le 24 janvier. Dès le 19 janvier nous observons une amélioration notable : les mouvements sont moins brusques ; la marche plus facile, la parole moins bredouillante : l'enfant commence à vouloir s'amuser et dort très bien la nuit. Il ne peut pas encore s'habiller seul. L'écriture, bien que saccadée, inégale, est très lisible. Le traitement est poursuivi avec régularité.

Le 6 février, l'enfant a eu *une crise de nerfs assez forte*. Le 9 février, l'amélioration constatée, il y a une vingtaine de jours, persiste et progresse. La gaieté est revenue et le malade s'amuse et parle comme les autres enfants, l'écriture est à peu près normale. Le 16 février, l'enfant va de mieux en mieux. Il ne se mord plus la langue ; les jambes sont plus solides, la marche plus facile, le bras gauche est parfois agité de mouvements. C'est le côté gauche qui a toujours été le plus malade. Autrefois, comme nous le fait observer la mère, l'enfant fléchissait les jambes en marchant, s'arrêtait dans sa marche. Maintenant il marche bien seul. Toutefois, on note encore de temps en temps une projection de la jambe gauche. La mère donne des détails sur la crise nerveuse du 6 février.

A la suite d'une contrariété l'enfant a éprouvé une sorte de crise nerveuse, consistant en un tremblement avec contraction des mâchoires et des lèvres ; il paraissait étouffer, il y a eu perte de connaissance pendant 2 à 3 minutes. On continue le même traitement. Le 16 mars, la mère trouve que les mouvements choréiques ont complètement disparu, mais que le caractère demeure irritable.

Le 18 mars, *nouvelle crise nerveuse*. Le 23 mars, l'enfant se plaint de douleurs de tête siégeant surtout au niveau de la région sus-orbitaire gauche. L'écriture est régulière. Le bromure de camphre est ordonné à doses progressivement décroissantes. Le 10 mars, guérison complète. Le 18 avril 1900, l'enfant n'a plus aucun accident choréique son caractère est encore un peu emporté. Il travaille dans une imprimerie. La famille se montre très satisfaite de ce résultat. Pendant toute la durée de la maladie on a noté l'existence d'une constipation opiniâtre.

Cette dernière observation nous suscite quelques réflexions :

I. — Le malade a présenté, à deux reprises différentes, des crises

nerveuses qui, par certains de leurs caractères, peuvent se rapprocher de l'épilepsie.

II. — La constipation signalée dans le cas précédent a persisté pendant toute la durée de la maladie et du traitement. Elle peut être attribuée à l'emploi du bromure de camphre.

III. — Le bromure de camphre s'est montré, dans ce cas, particulièrement efficace et a été capable de juguler en quatre mois des accidents choréiques particulièrement intenses.

Commentaire : Il ne nous appartient pas de discuter l'action du B. C. dans la chorée qui fait l'objet du travail de Bossard. Constatons seulement que, dans la période de déclin de l'affection, un enfant de treize ans a présenté à deux reprises, alors qu'il était traité uniquement au B. C., une crise nerveuse que l'auteur lui-même qualifie d'épileptique.

Sont particulièrement caractéristiques de l'épilepsie dans la description de la mère du jeune malade :

- la perte de connaissance,
- la faible durée de la crise,
- l'aspect de l'enfant dont la respiration est suspendue dans la période tonique.

Comme les crises épileptiques sont exceptionnelles dans la chorée aiguë de l'enfance, il y a lieu d'admettre un rapport de cause à effet entre le traitement et les accidents convulsifs.

*
* *

Austregesilo, qui, en 1913, au 3^e Congrès international de Neurologie et de Psychiatrie (Gand, 20-26 août) avait signalé l'éventualité de pareils accidents, rapporte, en 1928, cinq observations de crises épileptiques provoquées par le bromure de camphre.

Ces observations concernent des sujets qui n'ont jamais présenté d'attaques convulsives antérieures et qui font, sous l'influence du bromure de camphre, une crise d'épilepsie typique, laquelle ne laisse aucune trace.

D'autres médecins brésiliens auraient observé des cas semblables et Austregesilo considère le fait comme assez fréquent, les malades ayant tendance à dépasser la dose prescrite et à abuser d'un médicament qui leur procure du soulagement.

Il reproche aux auteurs qui traitent du B. C. de s'en tenir aux conclusions désuètes de Bourneville. Sans frapper ce médicament d'ostracisme, il en restreint l'usage aux affections urinaires et conseille la dose moyenne de 0 gr. 60 par 24 heures.

Malheureusement, il ne nous fait connaître que dans un cas la dose responsable des accidents épileptiques.

OBSERVATION IV

1^o La première observation concerne un confrère qui, en raison d'une urétrite gonococcique et sur la prescription du Dr Alvaro Ramos, usa et abusa un peu des dragées de bromure de camphre dont il prenait une toutes les deux heures. Le soir, le confrère en question, fut pris d'une violente attaque convulsive qui simulait en tous points une crise d'épilepsie.

OBSERVATION V

2^o La seconde observation se rapporte à un autre confrère atteint de la même affection que dans l'observation antérieure, à qui fut prescrit, par le même spécialiste, un traitement identique. Dans la matinée, il fut surpris par une crise convulsive intense qui alarma passablement la famille. Le collègue me dit qu'il prenait du bromure de camphre et je soupçonnai aussitôt une épilepsie camphorique, étant donné l'absence complète d'attaques antérieures ou d'accidents comitiaux quelconques et parce que je tenais pour suspecte l'action de cette préparation camphorique.

OBSERVATION VI

3° Le troisième cas traité et constaté par moi. La même histoire que ci-dessus : urétrite gonococcique, bromure de camphre, attaque convulsive unique.

OBSERVATION VII

4° Observation très démonstrative. C'était la femme d'un médecin distingué qui souffrait d'une crise aiguë de cystite. Les spasmes douloureux de la vessie réclamaient l'usage de sédatifs. Il lui fut prescrit du bromure de camphre à la dose de 1 gr. 50 pris en l'espace de deux heures. La crise épileptoïde apparut le matin. Le mari, clinicien très distingué, me rapporte qu'elle était semblable à une crise épileptique. Le médicament m'étant montré je ne gardai plus le moindre doute qu'elle n'ait eu une crise d'épilepsie camphorique.

Cette dame n'avait jamais eu de crise nerveuse d'aucune sorte.

OBSERVATION VIII

5° Je pourrais ajouter un cinquième cas dont l'observation ne fut pas minutieuse. Un étudiant en droit, faux urinaire, névropathe, consulta un spécialiste qui lui prescrivit les pilules de B. C. La famille assista à l'attaque en tout semblable à l'épilepsie. La suspension de tout médicament et la psychothérapie amenèrent la disparition de la prétendue névrose comitiale.

*
* *

R. Marchal rapporte, en 1932, à la Société de Neurologie et de Psychiâtrie de Bruxelles, deux observations probantes.

OBSERVATION IX

La première concerne une femme d'une trentaine d'années atteinte de névrose d'angoisse qui, ayant pris deux cachets de 0,50 de B. C., a présenté, deux ou trois heures plus tard, une crise nerveuse avec perte de connaissance et morsure de la langue.

L'examen neurologique reste négatif, mais l'auteur, n'admettant pas la relation de cause à effet entre l'absorption du médicament et la crise nerveuse, prescrit un traitement par le gardénal à la dose quotidienne de 0 gr. 10. Le traitement barbiturique est prolongé une année au cours de laquelle il ne se produit aucun accident nouveau. L'auteur a suivi cette malade pendant 5 ans et n'a pas enregistré de nouvelles crises.

OBSERVATION X

Cette même année, l'auteur a l'occasion de voir un homme de 24 ans qui a pris également un gramme de B. C. contre l'éréthisme génital et présenté une crise comitiale dûment constatée par un médecin.

Examen neurologique négatif. Cette fois, l'auteur instruit par une expérience antérieure, établit le rapprochement entre la crise et la prise de médicament.

Marchal, ayant fait des recherches à ce sujet, rappelle que Richaud écrit dans son *Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie*, que le « B. C. peut faire éclater non seulement chez les animaux, mais même chez l'homme, de véritables manifestations épileptiformes ». Il conclut que ce produit doit être employé avec prudence.

OBSERVATION XI. — OBSERVATIONS DE MM. PAGNIEZ, PLICHET ET VARAY (1937)

Le premier cas concerne une jeune fille de 20 ans en pleine poussée évolutive de tuberculose. Des troubles digestifs survinrent

à type de dyspepsie hypersthénique. L'un de nous lui prescrivit des cachets de 0.50 gr. de bromure de camphre, à prendre deux fois par jour, au milieu de chaque repas. Au troisième cachet, soit 1 gr. 50 de bromure de camphre, le deuxième jour par conséquent de cette médication, trois heures après le repas, crise typique d'épilepsie : cri, déviation de la face, mouvements convulsifs des bras, morsure de la langue, etc... Cette crise fut observée d'ailleurs par un médecin qui habitait la maison de la malade. Etant donné l'affection dont était atteinte cette jeune fille, on pensa au développement d'une tuberculose méningée. Pendant près d'un an, on en guetta les symptômes et cette malade mourut de l'évolution normale d'une tuberculose caverneuse sans avoir jamais présenté d'autres phénomènes nerveux que cette unique crise d'épilepsie.

OBSERVATION XII

La seconde observation est celle d'une jeune femme de 25 ans qui, en 1926, alors qu'elle revenait d'un voyage à l'étranger, fut prise de douleurs gastriques, conséquence, sans doute, de la cuisine exotique. Pour calmer ses douleurs, il lui fut prescrit de prendre au milieu du repas un cachet de 0 gr. 50 de bromure de camphre. Au milieu de l'après-midi, quatre heures environ après l'absorption du premier cachet, cette jeune femme qui était en train de raconter son voyage à des amis, se met à rire d'un rire strident qui se termine par un cri explosif et s'abat par terre, la face en avant : phase tonique, écume aux lèvres, morsure de la langue, longue phase de stertor et période encore plus longue de semi-coma.

Cette malade n'avait jamais eu de convulsions dans l'enfance. A dix ans, à la suite d'une bronchite consécutive à une coqueluche sévère, elle avait présenté quelques crises larvées d'asthme qui se répétaient de temps en temps l'hiver, mais ne présentaient pas de gravité. A partir de 1926, après la crise et sans qu'il y eut de relation avec elle, mais en raison de conditions particulières d'habitat, semble-t-il, l'asthme devint plus sérieux. Pendant plus de huit ans cette malade fut soumise à des traitements anti-asthmiques des plus variés. Aucune des nombreuses médications, aucune des nombreuses piqûres qu'on lui fit ne détermina de crises d'épilepsie. Pen-

dant cette période on vit alterner chez cette malade tous les équivalents de l'asthme : urticaire, migraine, vomissements, rhume des foins, blépharite, douleurs gastriques, eczéma, jamais elle ne fit une seconde crise. Ajoutons qu'elle eut deux enfants, sans incident pendant les grossesses, ni au moment de l'accouchement.

Observée pendant dix ans par son mari, cette malade n'a jamais refait de crise d'épilepsie.

OBSERVATION XIII

Le troisième cas concerne un homme de 39 ans qui, atteint d'arythmie, prenait de temps en temps des cachets de bromure de camphre pour calmer ses sensations douloureuses cardiaques. Un soir, en 1927, il prit un cachet de 0 gr. 50 de bromure et le lendemain sa femme vint trouver l'un de nous et lui dit que son mari, dans la nuit, avait fait une crise typique d'épilepsie. Jamais, au cours de ses quinze années de vie conjugale, elle n'avait observé pareil phénomène. Rassurée sur l'étiologie vraisemblable de cette crise d'épilepsie, elle fit supprimer le bromure de camphre à son mari et elle nous a confirmé, tout dernièrement encore, que la crise d'épilepsie ne s'était pas renouvelée.

Commentaire : Deux de ces cas se sont présentés dans des familles de médecins, nous disent les auteurs, et les sujets ont pu être observés dans la suite avec une rigueur qui ne laisse aucun doute sur l'origine des accidents.

La seconde de ces observations est particulièrement intéressante en ce que le tableau de l'attaque de haut mal y est peint en entier avec son aura, ses phases tonique et clonique, le stertor consécutif.

Les antécédents de la jeune femme qui en fait l'objet ne sont pas moins instructifs. L'asthme et ses équivalents traduisent chez elle un état de déséquilibre humoral qui jette quelque lumière sur son hypersensibilité au B. C. MM. Pagniez, Plichet et Varay concluent que « l'impossibilité où nous sommes actuellement de discerner ces sujets « sensibles »

doit inciter à la prudence ». Les quatre sujets étudiés par eux sont, en effet, des déséquilibrés de par les affections qui ont fait l'objet du traitement : perversions sexuelles, dyspepsie hypersthénique, douleurs précordiales et c'est précisément chez de pareils sujets qu'« il y aura intérêt à tâter la susceptibilité du patient en ne mettant en œuvre, au moins au début, que des doses faibles ou fractionnées ».

OBSERVATION XIV. — OBSERVATIONS RAPPORTÉES
PAR A. RADOVICI, M. SCHACHTER ET S. KISILEV (1937)

Il s'agit d'un jeune homme de 19 ans, étudiant. En rentrant chez lui, il tombe sur le trottoir, devant sa maison, et fait un grand accès épileptique avec tout le cortège symptomatique complet : cyanose, convulsions, morsure de la langue, sommeil terminal. Transporté chez lui, personne ne peut s'expliquer la cause de l'accès. Il s'agit, en effet, d'un jeune homme en parfaite santé, sans antécédent spasmodique, sans aucune affection convulsivante.

Nous étions en train d'interrompre nos investigations quand, par hasard, nous apprenons que le malade était souffrant d'une uréthrite blennorrhagique et que, pour obtenir une sédation des érections douloureuses, il lui a été recommandé de prendre du camphre monobromé à la dose quotidienne de 1 gr. 50. Il se trouvait au 4^e jour de ce traitement. Les suites de cet accident ont été très simples. Le malade s'est remis petit à petit avec les seules conséquences habituelles d'une crise épileptique et, depuis lors, il n'a jamais plus présenté de crises. Il est bien entendu que la médication camphrée a été suspendue du premier moment. Le jeune homme, une connaissance à nous, a été, depuis lors, souvent revu. Six ans ont passé depuis l'accident, le seul dans sa vie.

OBSERVATION XV

Il s'agit d'un jeune homme de 20 ans qui se présente à nos consultations en nous racontant avoir eu, en un intervalle d'une semaine, quatre accès convulsifs dont le premier a été un accès épileptique

au complet avec perte de connaissance, tandis que les trois autres se limitèrent à des myoclonies plus ou moins généralisées aux muscles squelettiques.

L'examen du malade et l'enquête minutieusement suivie nous ont révélé que le malade était souffrant d'une blennorrhagie uréthrale et qu'en dehors du traitement local, on lui a recommandé la médication sédative génitale par le monobromure de camphre à la dose quotidienne de 1 gr. 50. C'est au 6^e jour de ce traitement que les premiers symptômes nerveux se manifestèrent par de la lassitude, céphalée et énervement.

Le lendemain, il eut son premier grand accès. Toutes les investigations : radiographie crânienne, ponction lombaire, examen du sang et des urines, concernant l'étiologie de l'épilepsie sont restées infructueuses. L'interruption de la médication a coupé pour toujours les accès. Revu après deux ans, en parfaite santé.

Commentaire : Ces deux jeunes hommes recevaient une dose quotidienne de 1 gr. 50 de bromure de camphre comme médication symptomatique de la blennorrhagie dont ils étaient atteints. On ne sait s'il leur fut spécifié de fractionner la dose et s'ils se conformèrent aux règles habituelles d'emploi de ce médicament.

Dans le premier cas, la crise survint au quatrième jour du traitement. Elle semble n'être précédée d'aucun prodrome. C'est une grande attaque convulsive unique et la suspension du médicament entraîne la guérison complète. On ne relève dans les commémoratifs aucun renseignement qui fasse supposer une aptitude convulsive particulière.

Dans le second cas, les accidents ne surviennent qu'au sixième jour du traitement et comme la médication n'est pas suspendue immédiatement, ils se poursuivent les jours suivants sous forme d'équivalents moteurs. Les investigations cliniques sont plus complètes que dans le premier cas et établissent l'intégrité du système nerveux central.

Enfin un recul de six et de deux ans respectivement confirme l'origine toxique de ces accidents convulsifs.

*
* *

Il est donc avéré que le bromure de camphre peut, chez un certain nombre de sujets sains en apparence, produire des crises convulsives et que ces crises ont tous les caractères de l'épilepsie généralisée.

Peut-on faire entrer ces faits dans des cadres connus ?

La première association d'idées qui s'impose à l'esprit c'est que le bromure de camphre étant dérivé du camphre s'apparente, comme lui, au groupe des essences et lui doit des propriétés convulsivantes plus ou moins modifiées par la combinaison du brome si tant est que le brome joue ici son rôle sédatif comme dans les composés minéraux.

Les effets du camphre sur le système nerveux central chez l'homme sont connus depuis longtemps puisque, dès 1829, Alexander mentionnait l'éventualité d'accidents épileptiques et de troubles mentaux tels qu'hallucinations, fuite des idées, confusion.

L'emploi du camphre en thérapeutique, sa vulgarisation ont été l'occasion d'intoxications accidentelles ou volontaires beaucoup plus nombreuses sans doute qu'on en a pu observer avec son dérivé bromé. Lienhart signale dans sa thèse des accidents convulsifs survenus chez des fumeurs de cigarettes de camphre.

Il est probable que, sous prétexte de prophylaxie, les émules de Raspail ont demandé au camphre cette exaltation des facultés physiques et intellectuelles qui est le tout premier degré de l'intoxication.

Nous rapporterons deux observations qui illustrent l'une l'action du camphre sur les fonctions psychiques, l'autre les propriétés convulsivantes de ce médicament.

a) Purkinje, voulant étudier les effets du camphre, en essaya sur lui-même 2 à 4 grammes à jeun. Immédiatement après, il eut le sen-

timent de se mouvoir plus facilement. Quand il marchait, ses jambes se levaient plus vite et plus haut ; toutefois sa force musculaire ne lui paraissait pas modifiée quand il soulevait des objets. D'autre part, sa sensibilité toute entière semblait émoussée. Soudain, dans son esprit afflua une profusion d'idées qu'il trouvait de plus en plus difficile à écarter et à contrôler et il pensa qu'il perdait la tête.

En se faisant vomir, il parvint, au bout d'un certain temps, à recouvrer un état plus ou moins normal. Après avoir passé quatre heures dans cet état, il sentit une chaleur agréable envahir tout son corps et il perdit conscience pendant une demi-heure. « Quand je m'éveillai, dit-il, il me fallut quelque temps pour retrouver le sens de l'orientation. Toute la matinée et la nuit précédente sont un vide dans ma vie et mon esprit restait dans les ténèbres luttant pour récupérer la notion de ma personnalité. Je me sentais bien sous tous les rapports et pas du tout faible comme on l'est d'habitude après les autres intoxications » (traduit de l'article de Lilliestierna).

Dans le dictionnaire thérapeutique de Dujardin-Beaumez (1883) on trouve ainsi résumés les caractères de cette ivresse camphorique : exaltation psychique, céphalée, paroles incohérentes, hallucinations, idées vagues et fugitives, désir immodéré de mouvement, désir de danser, sentiment de légèreté extrême. Chez d'autres sujets, on observerait, au contraire, de la prostration intellectuelle, de l'anesthésie, une perte de connaissance.

En fait, chez le même sujet, comme on le voit dans l'auto-observation de Purkinje, le vertige et la perte de conscience font suite à l'euphorie et à l'excitation. De même que dans l'ivresse produite par les caféiques ou les stupéfiants, l'exaltation des fonctions intellectuelles précède la confusion.

Nous ne trouvons, nulle part, un tel luxe de détails en ce qui concerne l'action du bromure de camphre sur la zone psychique.

Rappelons toutefois les phénomènes rapportés par Lienhart dans son observation N° 1 : avant la crise convulsive sa malade a des hallucinations visuelles et auditives et pro-

nonce des paroles incohérentes pendant quelques minutes

D'autre part, P. Barbry rapporte en avril 1928, dans le journal des Sciences médicales de Lille, un cas d'intoxication par bromure de camphre, instructif à ce point de vue : un jeune soldat ayant subi la circoncision, reçut du bromure de camphre comme anaphrodisiaque et présenta des phénomènes d'excitation psychique que l'auteur rapproche de l'ivresse bromique mais qui pourraient, à plus juste titre, être imputés au camphre.

b) Voici, maintenant, un curieux exemple d'action élective du poison, qui, sans modifier la circulation ni la respiration produit un syndrome encéphalitique rapidement curable : ce cas fut observé par Lorenz (*Wien. Klin. Wochenschrift*, 26 juin 1936).

Il s'agit d'une couturière qui, ayant absorbé 20 grammes de camphre en nature à titre d'avortif, tombe au bout de quelques heures dans un état de demi-coma entrecoupé de crises épileptiformes avec une phase clonique et une phase tonique. L'haleine avait une forte odeur de camphre et l'examen ne montrait qu'un état de contracture avec hyperréflexivité généralisée et signe de Babinski bilatéral. Malgré l'importance de la dose ingérée, la tension artérielle était normale et il n'y avait pas de troubles respiratoires ou autres.

La malade subit un lavage d'estomac qui ramena une assez grande quantité de camphre, le sommeil fut facilement obtenu par l'administration d'un suppositoire de 0,10 de luminal et tout rentra dans l'ordre en vingt-quatre heures.

Lorenz estime que, si l'on put sauver cette femme, il faut l'attribuer à la faible solubilité du camphre dans l'eau.

Chez l'animal, le camphre produit de même de l'excitation motrice, puis des convulsions et Dujardin-Beaumetz écrit : « L'animal soumis à l'action du camphre est en proie à une agitation extrême, haletant et chancelant, il court çà et là comme s'il était enragé. Puis, des spasmes convulsifs intermittents semblables à ceux de l'épilepsie éclatent. »

Chez les mammifères, la mort survient dans un accès convulsif. Chez l'homme, elle est précédée de paralysie et de coma.

Il est enfin un caractère de l'action toxique du camphre qui nous intéresse tout particulièrement : c'est que la tolérance varie beaucoup d'une espèce animale à l'autre et entre les individus d'une même espèce. Si les mammifères éprouvent tous des convulsions sous l'influence du camphre les chiens y résistent beaucoup mieux que les lapins et les chats mais, parmi les chiens, il en est qui sont pris de convulsions sous l'action de 5 centigrammes de camphre quand d'autres en supportent 15 à 20 grammes.

Chez l'homme, on aurait vu survenir des accidents graves et même mortels après administration de 2 grammes à 2 gr. 50 (Richaud et Hazard) mais, on aurait pu en administrer 12 et même 14 grammes sans accidents toxiques (Dujardin-Beaumetz).

S'il ne nous est pas possible de parler de la toxicité du bromure de camphre chez l'homme puisque nous ne connaissons pas de cas d'intoxication mortelle, tout au moins pouvons-nous étudier les variations de la tolérance dans les limites des doses thérapeutiques.

*
* *

Des observations cliniques que nous avons rapportées il se dégage que les accidents épileptiques peuvent apparaître avec des doses très variables et plus ou moins rapidement au cours d'une cure.

Si dans l'observation de Lienhart ces accidents ne se sont déclarés qu'après un traitement prolongé pendant 24 jours et une dose totale de 65 grammes environ de bromure, dans deux cas, la dose moyenne de 0 gr. 50 a suffi à les provoquer.

Sur onze cas où les doses de B.C. ingérées nous sont indi-

quées avec précision, on note comme quantités responsables des phénomènes convulsifs :

- dans deux cas, une seule prise de 0 gr. 50,
- dans trois cas, une dose de 1 gramme,
- dans un cas, trois prises de 0 gr. 50 à raison de 1 gramme par jour,
- dans deux cas une dose de 1 gr. 50,
- dans deux cas, la dose quotidienne de 1 gr. 50 aux 4^e et 6^e jour du traitement.

Huit de ces sujets ne se sont pas écartés des règles habituellement admises de posologie du bromure de camphre : à savoir, 1 gramme à 1 gr. 50 par jour, en prises de 0,20 à 0,50.

Y a-t-il lieu de soupçonner chez ces sujets une aptitude spasmodique, une prédisposition quelconque ?

Aucun d'entre eux n'a présenté de crises convulsives antérieurement. Plusieurs ont été suivis pendant un certain temps qui n'ont plus jamais éprouvé de pareils accidents.

Si dans trois cas il s'agit de névropathes :

Obsessions sexuelles dans une observation de M. Pagniez.

Faux urinaire dans une observation d'Austregesilo.

Névrose d'angoisse dans un cas de Marchal.

Si chez une malade de MM. Pagniez, Plichet et Varay, on trouve des antécédents d'asthme, de migraine, d'eczéma, il est juste de reconnaître qu'ailleurs rien ne laisse prévoir une sensibilité particulière aux convulsivants. Lienhart semblait être en parfaite santé au moment où il a essayé le bromure sur lui-même. Pathault a pu en prendre 4 grammes dans les mêmes conditions de santé, sans en éprouver d'inconvénients.

Ainsi, même rétrospectivement, dans nombre de cas on ne parvient pas à expliquer cette aptitude spasmodique et le mot reste vide de sens. Plutôt que de nous perdre en hypothèses, il nous a paru plus fécond d'examiner à la lumière de recherches modernes et d'observations anciennes comment se comportent vis-à-vis du bromure de camphre des épilep-

tiques avérés et de voir si le bromure de camphre peut encore être considéré comme antiépileptique.

*
* *

En 1936, Lilliestierna de Stockholm, exposait au VII^e Congrès des Neurologues Scandinaves, le résultat d'une série d'expériences qu'il avait réalisées dans une clinique neurologique en administrant du bromure de camphre à cinquante sujets parmi lesquels se trouvaient vingt-sept épileptiques avérés.

Dans ces expériences qu'il se proposait de poursuivre du reste, l'auteur cherchait à mettre en évidence une plus grande sensibilité des épileptiques au poison convulsivant. Son dessein — celui de tous les chercheurs attachés au problème de l'épilepsie — est d'entrer en possession d'une substance qui permette de provoquer des crises chez les épileptiques seuls ou du moins avec des doses beaucoup moindres chez les épileptiques que chez les autres sujets. Pour les malades qui n'ont pas de crises fréquentes ou qui ont des crises atypiques, l'observation serait grandement simplifiée si l'on disposait d'un moyen de provoquer une crise, dans un délai assez bref le médecin pourrait préciser les renseignements souvent vagues fournis par le patient ou son entourage, confirmer un diagnostic là où les signes objectifs manquent et, en particulier, éliminer l'hystérie dont il n'est pas toujours aisé de faire la part exacte.

Enfin, on conçoit l'intérêt médico-légal d'une substance qui permettrait à l'expert de déjouer la simulation. Or, il n'existe, jusqu'à présent, aucun test infailible de l'épilepsie ; la question se pose de savoir si le bromure de camphre peut combler cette lacune.

Lilliestierna administre le bromure de camphre à ses malades soit en pilules de 0 gr. 20 à 0 gr. 25 à la dose de 0 gr. 60 à 0 gr. 75 par prise à raison de 3 prises par jour, donc

1 gr. 80 à 2 gr. 25 par jour, soit en solution huileuse à 30 % à raison de 0 gr. 60 par injection intramusculaire 2 ou 3 fois par jour, donc 1 gr. 30 à 1 gr. 80 par jour. Les expériences ne sont pas poursuivies plus de 8 à 9 jours et tout autre traitement est abandonné pendant l'expérience.

Voici les résultats de ces recherches :

— les vingt-sept épileptiques ont une crise en moins de cinq jours,

— dix-sept d'entre eux ont une crise au bout de 3 jours.

Sur ces vingt-sept épileptiques, vingt-deux étaient vierges de traitement, cinq recevaient du luminal.

Parmi les cinq sujets qui avaient été traités au luminal, quatre prirent le B. C. une semaine au moins après que le luminal eût été suspendu, un seul fut soumis au bromure dès la suspension du luminal.

Sur les vingt-trois sujets indemnes d'épilepsie, seule une femme atteinte de sclérose en plaques fait une crise typhique au 8^e jour.

L'auteur ne se prononce pas prématurément sur la valeur de sa méthode : il veut, auparavant, multiplier les expériences et reconnaît que chez les épileptiques qu'il a étudiés les crises eussent pu survenir sans bromure de camphre, en particulier chez ceux qu'on avait sevrés de luminal.

Ces expériences confirment qu'en général le bromure de camphre est peu convulsivant aux doses thérapeutiques chez les sujets normaux, mais n'autorisent pas à conclure que l'épileptique y est très sensible et que tout sujet sensible au B. C. est épileptique.

Il est regrettable que nous ne soyions pas mieux renseignés sur les cas d'épilepsie que Lilliestierna a soumis au B. C. sur le rythme habituel des crises. On ignore en effet si ces sujets présentaient des crises fréquentes ou au contraire très espacées.

Y a-t-il lieu d'admettre *a priori* que les épileptiques se montreront plus sensibles à l'action convulsivante du bro-

mure de camphre ? De nombreux arguments cliniques et expérimentaux plaident en faveur de cette opinion.

C'est ainsi que la sensibilité de beaucoup d'épileptiques aux boissons alcooliques est bien connue. L'alcool et les boissons à essences (absinthe, anis) qui, chez les sujets normaux ne se montrent qu'exceptionnellement convulsivants, sont capables de déclancher une crise chez un épileptique ou même chez un ancien blessé du crâne qui, habituellement, n'éprouve aucun phénomène convulsif. M. Pagniez écrit à ce sujet : « A Saint-Antoine je vois assez souvent amener au service des agités dont je suis chargé des hommes de trente à quarante ans qui ont été pris dans la rue d'une crise d'épilepsie. Ce sont, très souvent, des blessés du crâne ou des commotionnés de guerre qui travaillent, se refusent à un traitement continu et qui, à plus ou moins longs intervalles, ont une crise. L'usage continu ou exceptionnel du vin en est la seule cause et ces malades n'ont d'accidents que dans ces conditions. »

Expérimentalement les travaux de MM. Claude et Lejonne ont amplement démontré que les lésions du cortex sensibilisent l'animal aux poisons convulsivants tels que l'absinthe et la strychnine. Opérant sur des chiens ils leur ont injecté sous la dure-mère de très faibles quantités d'une solution de chlorure de zinc de manière à créer chez eux des lésions méningo-encéphaliques. Ces chiens qui, après un laps de temps, paraissaient rétablis, ont présenté des crises épileptiques aboutissant le plus souvent à la mort après l'ingestion de poisons inoffensifs à la même dose pour les animaux témoins.

Enfin, en ce qui concerne le bromure de camphre, Muskens rapporte qu'il a eu l'occasion d'en administrer à deux chats épileptiques. L'un d'eux mourut en état de mal après une dose très légère de bromure. « Chez l'autre, on constate, à côté d'une excitabilité générale renforcée à l'égard des réflexes myocloniques, des convulsions jacksoniennes de la moitié

gauche du corps et notamment des muscles de la face pendant un an. La moitié gauche du corps était, pendant cette période, plus réceptive à l'égard des réflexes myocloniques que la moitié droite. Placé dans des conditions de vie hygiénique, l'hémiépilepsie disparut et nous eûmes de la sorte un animal excitable qui n'avait besoin que d'une dose minime de bromure de camphre pour présenter de nouveau les phénomènes épileptiques antérieurs. »

Notons que ces faits concordent avec les observations plus anciennes de Trasbot.

Voici donc un ensemble de faits qui militent en faveur d'une sensibilité plus grande des épileptiques au bromure de camphre.

*
* *

Si certaines lésions encéphalo-méningées provoquant ou non des convulsions épileptiques spontanées sensibilisent aux poisons du système nerveux, le problème ne laisse pas de présenter encore des inconnues.

Parmi les médicaments innombrables qui ont été employés dans le traitement de l'épilepsie figurent des convulsivants notoires tels la picrotoxine, le camphre, la noix vomique, l'ergotine. Ils ont été employés aux doses thérapeutiques usuelles et non pas à doses homéopathiques. C'est ainsi que Bourneville se louait de la picrotoxine dont il prescrivait de 1 à 3 milligrammes par jour (Cornet).

La belladone qui, à doses fortes, produit de l'excitation corticale, a été préconisée par Trousseau qui n'en limitait la posologie qu'aux signes d'intoxication.

A côté de ces prescriptions empiriques, rappelons qu'Hartenberg, considérant que l'épilepsie procède d'une inhibition corticale, recommandait l'usage de la strychnine et renouvelait ainsi une médication tombée dans l'oubli.

Enfin, Bourneville a lancé le bromure de camphre dans

le traitement de l'épilepsie et plusieurs thèses s'inspirent de ses observations. Les malades qu'il a soumis à ce traitement ont été souvent observés pendant plusieurs années : condition qui permet de suivre la marche de l'affection et d'apprécier la valeur d'un traitement. Dans bien des cas, les seuls instructifs, le bromure est administré à l'exclusion de toute autre médication.

A l'époque où Pathault écrit sa thèse (1875), Bourneville, tout en considérant les vertiges comme l'indication majeure, admet toutefois une action favorable sur les accès eux-mêmes. Mais, peu à peu, son opinion évolue et il restreint l'usage du bromure de camphre à l'épilepsie vertigineuse ou du moins aux cas où les vertiges prédominent. Dans ces derniers cas, il lui associe souvent les bromures alcalins (élixir polybromuré d'Yvon), mais il est bien évident qu'alors on ne peut juger du rôle propre du bromure sur les accès. Il admet, en outre, que l'effet du bromure de camphre sur les vertiges ne se fait pas sentir d'emblée : ce n'est que sous l'influence « prolongée » de cette médication que les vertiges diminuent.

Quant à la posologie, Bourneville n'atteint que très progressivement la dose jugée optima, tandis que Lilliesterna administre d'emblée 2 grammes par jour à ses épileptiques. Si ce traitement est poursuivi pendant des mois, les cures sont séparées par des intervalles de repos. Les sujets étudiés étant le plus souvent des enfants, on ne dépasse guère la dose de 1 gr. 50 par jour.

Prenons, par exemple, quelques observations de la thèse de Haslé (1899) dont nous ne retraçons que les grandes lignes.

OBSERVATION I. — OBSERVATIONS DE HASLÉ (1899)

Epilepsie idiopathique

Poul... André-Emile, né le 22 août 1889, présente une première crise épileptiforme à l'âge de 3 ans, le 25 novembre 1892. Douze

jours après, seconde crise ; quatre jours plus tard, 3^e crise. Dans la suite, il a des accès tous les quatre jours avec un maximum de 3 par jour jusqu'en février 1893.

En février 1893, apparaissent les vertiges à raison de deux ou trois par jour, ce qui décide ses parents à le faire entrer à l'hôpital Trousseau où il reste jusqu'au 1^{er} mars 1893 sans avoir été amélioré. On signale même l'augmentation des accès et des vertiges.

Jusqu'à son entrée à Bicêtre, qui a eu lieu le 31 mars 1893, l'enfant est traité par le bromure de potassium, mais aucun détail sur les dates et les modalités de ce traitement. On sait seulement qu'il a été inefficace.

Pendant le mois d'avril, le bromure de potassium étant suspendu, l'enfant ne présente qu'un seul accès et 30 vertiges, sans qu'aucun traitement n'intervienne.

En mai, le traitement par le bromure de camphre est institué :

— prendre 2 à 5 capsules (0,40 à 1 gramme) pendant une semaine en augmentant progressivement,

— suspendre le traitement 8 jours,

— recommencer par 3 capsules jusqu'à 6 (1 gr. 20).

Les vertiges augmentent sensiblement dans les trois mois qui suivent :

en mai, 60 vertiges,

en juin, 425,

en juillet, 450.

Mais, en août, il n'a plus que 10 vertiges et un accès.

On prescrit la continuation du traitement.

Au mois d'août 1894, l'auteur note : « Cet enfant est très amélioré, les vertiges ont complètement disparu. Cependant il a eu trois fois des accès ressemblant plutôt à des convulsions de l'enfance qu'à des accès d'épilepsie. Il est probable qu'il ne s'agit pas d'une transformation thérapeutique, car notre malade a eu de nombreuses crises semblables avant son entrée à Bicêtre... »

Le bromure de camphre est suspendu et l'on prescrit l'élixir polybromuré et l'hydrothérapie.

En septembre, l'enfant, de retour dans sa famille, ne présente aucun accident de caractère épileptique. En mars 1895, une nouvelle cure de bromure de camphre est instituée à raison de deux capsules par jour,

trois semaines par mois, pendant quelques mois. En 1898, c'est-à-dire 4 ans plus tard, la guérison s'est maintenue.

Commentaire : Haslé conclut que le bromure de camphre a guéri les vertiges dont le bromure de potassium n'avait pu avoir raison.

Pourtant, il existe dans cette observation un certain nombre de points litigieux.

a) On sait que le traitement bromuré peut, sans inconvénients, comporter de courtes périodes de suspension particulièrement chez les sujets qui ont des crises espacées, parce que le bromure s'élimine lentement et imprègne l'organisme de façon durable.

Cependant il est étonnant qu'on n'ait pu suspendre le traitement un mois chez un sujet à crises fréquentes, sans observer plus d'un accès.

b) Avec les premiers mois du traitement coïncide une recrudescence de phénomènes de petit mal suivie, il est vrai, de diminution, puis de suppression complète des vertiges et la guérison se maintient.

c) L'auteur signale des accès rappelant les convulsions de l'enfance et exclut la possibilité d'une transformation thérapeutique. En fait, même si l'on suppose une simple coïncidence entre le traitement bromocamphré et les accidents, n'y aurait-il pas lieu de réformer le diagnostic d'épilepsie idiopathique et de penser qu'il s'agissait de simples convulsions de l'enfance avant l'entrée à Bicêtre ?

OBSERVATION II

W... Georges-Maurice, né le 26 janvier 1887, a commencé à présenter des convulsions épileptiformes à l'âge de 6 mois.

On observe le rythme suivant :

Accès tous les 15 jours jusqu'à 10 mois.

Tous les quatre ou cinq jours entre 10 et 13 mois.

Tous les jours de 13 à 14 mois.

Au moment de la dentition, les accès sont de 7 à 8 par jour.

Entre 18 mois et 2 ans, une crise tous les 15 jours.

Il apparaît des vertiges très fréquents à l'âge de 13 mois. Ces vertiges seraient surtout violents à l'approche des crises.

On signale en outre des secousses myocloniques plus nombreuses dans la période qui précède la grande attaque convulsive.

Il est traité chez lui par le bromure de potassium et le sirop d'iode de fer.

Il entre à Bicêtre le 7 août 1889. A partir du 12 août, il commence à prendre des capsules de B. C à raison de deux à quatre par jour en augmentant progressivement avec une semaine de repos entre chaque cure.

Les vertiges sont de 2.030 dans les cinq derniers mois de 1889 :

De 1807, en 1890.

de 757, en 1891,

de 70, en 1892 (sept premiers mois de l'année).

Mais, conjointement, les accès augmentent de nombre :

35 dans les cinq derniers mois de 1889,

94, en 1890,

119 en 1891,

103, dans les 7 premiers mois de l'année 1892.

En août 1892, le bromure de camphre est remplacé par les bromures alcalins (élixir polybromuré). En 1893, les accès sont de 62, en 1894 de 61.

Commentaire : Ici Haslé conclut que le bromure de camphre, en supprimant les vertiges, n'a pas empêché les accès d'augmenter.

Cette conclusion n'est pas incontestable.

a) En ce qui concerne les vertiges, ce n'est qu'après trente mois de traitement par le bromure de camphre qu'on a pu en constater la suspension.

b) Les accès ont augmenté notablement en même temps que les vertiges diminuaient. Peut-on affirmer que le bromure de camphre n'en est nullement responsable ?

c) Un fait intéressant à signaler : dans le mois qui suit la

suspension du bromure de camphre, médicament qui semble pourtant n'avoir pas eu d'influence favorable sur les accès, il se produit une recrudescence passagère des accès. De 21 en août, ils passent à 47 en septembre.

OBSERVATION III

Vell... Henriette-Louise, née le 5 août 1885, entre à Bicêtre le 22 juillet 1893. Aucuns commémoratifs

Pendant les 5 derniers mois de 1893, on constate 45 vertiges et 0 accès. Pas d'autre traitement que l'hydrothérapie.

En janvier 1894, on prescrit en plus les capsules de B. C. de marque X.

— 1 à 4 pendant une semaine, en augmentant progressivement.

— Suspendre le traitement pendant huit jours.

— Refaire le même traitement.

Le 31 juillet 1894, aucune amélioration n'est constatée. Il y a eu, depuis janvier, 53 vertiges et 1 accès. On prescrit du B. C. de C., mais les modalités du traitement ne sont pas indiquées.

— Dans les 5 derniers mois de l'année, il se produit 15 vertiges et 3 accès.

En janvier 1895, on prescrit de nouveau capsules de B. C. de C. (1 à 6) et élixir polybromuré (1 à 4 cuillères à dessert).

— L'enfant prend régulièrement les capsules et irrégulièrement l'élixir. On constate pour l'année 1895 :

130 accès, 91 vertiges.

L'année suivante (1896), l'enfant suit régulièrement les prescriptions et on constate :

73 accès, 164 vertiges.

En 1897, même traitement :

9 accès, 0 vertige.

En février 1898, on supprime le bromure de camphre, l'élixir polybromuré est maintenu en 1898. Les vertiges ne se reproduisent pas et il n'y a que trois accès.

Commentaire : Voici une enfant observée pendant six mois sans traitement. Dans cette période, elle ne présente que des vertiges.

Dans les six premiers mois du traitement le rythme des vertiges reste à peu près inchangé, mais, nous dit Haslé, «on retrouvait souvent les capsules absolument intactes dans les selles des malades ».

Dans les six mois suivants où les modalités du traitement ne sont pas précisées les vertiges diminuent.

Mais, dans les années 1895 et 1896 où le bromure est pris régulièrement, il y a un nombre considérable d'accès et de vertiges. En 1897 et 1898, disparition des accidents.

*
* *

Ainsi, dans ces trois observations données sans doute expressément pour démontrer l'utilité du bromure de camphre on constate dans la première phase du traitement bromocamphré :

Soit une augmentation considérable des vertiges,

Soit une diminution de ces accidents avec recrudescence des phénomènes de haut mal.

Cette phase peut durer de quelques mois à quelques années.

Dans la première observation, les accidents disparaissent presque totalement après cette phase d'exacerbation. Comment interpréter ces faits ? Nous sommes trop mal renseignés sur les détails du traitement pour conclure. L'enfant a-t-il perdu toute aptitude convulsive ? Les doses ont-elles été diminuées ? Les parents ont-ils perdu confiance dans la médication ?

Dans le second cas, les vertiges disparaissent, mais les accidents de haut mal persistent.

Dans le troisième cas, l'administration concomittante de bromures alcalins empêche de conclure à un succès du B. C.

De ces observations, il ressort que, dans certains cas et pendant un temps plus ou moins long, les vertiges peuvent être aggravés par le bromure de camphre, que l'on peut assister à une transformation des phénomènes de petit mal en

phénomènes de haut mal et que les convulsions subissent un coup de fouet.

Ainsi, l'histoire du bromure de camphre semble corroborer les prévisions de Lilliestierna, plutôt que de les infirmer.

Nous ne saurions étendre à tous les cas sans plus d'examen ce que nous déduisons de ces observations ; le même médicament peut réussir ici, échouer ailleurs. Le mécanisme de l'épilepsie est-il univoque ?

Du reste, si l'emploi du bromure de camphre seul s'est révélé insuffisant, son association aux bromures alcalins a pu réaliser une heureuse synergie, n'associe-t-on pas aujourd'hui la caféine et la strychnine aux barbituriques pour en combattre les effets déprimants ?

Si l'on compare certaines des observations que nous avons rapportées avec les résultats des expériences cliniques de Lilliestierna, on voit surgir un nouveau problème : comment s'expliquer que des sujets en apparence indemnes de toute affection convulsivante se montrent plus sensibles au bromure de camphre que des épileptiques avérés ? Le test biologique de Lilliestierna ne se trouvera-t-il pas en défaut dans de pareils cas ?

En effet, nous avons vu que deux sujets eurent une crise dès la première prise de 0 gr. 50 et se révélèrent plus sensibles au B. C. que les plus sensibles d'entre les épileptiques observés par Lilliestierna et que, dans huit cas au total, la sensibilité ne fut pas inférieure à celle de ces épileptiques.

Il y a lieu, sans doute, de chercher ailleurs que dans le système nerveux la cause de cette intolérance.

Radovici fait intervenir ici le rôle de l'excitation périphérique et, à propos de ses observations personnelles, écrit que « l'intoxication a dû probablement jouer le rôle préparateur de l'hyperexcitabilité cérébrale vis-à-vis des excitations périphériques diverses, d'où le déclenchement des accès chez des

sujets autrement bien portants ». Nous reviendrons sur cette théorie dans notre partie expérimentale.

Ne peut-on soupçonner chez certains sujets une insuffisance hépatique ou rénale qui retarde le métabolisme du toxique ou son élimination ?

On sait que les hépatiques tolèrent mal le camphre, que ce corps a même été proposé pour explorer la valeur du foie dans l'épreuve de la glycuronurie provoquée (Roger et Garnier). Chez les sujets normaux, l'acide glycuronique se conjuguant au camphre, en diminue la toxicité et en facilite l'élimination.

Dans l'insuffisance hépatique la conjugaison s'effectue mal et l'acide glycuronique peut disparaître de l'urine. Pareil mécanisme s'applique vraisemblablement à l'assimilation du bromure de camphre, ses troubles expliquant les accidents précoces d'intolérance.

Quoiqu'il en soit, on peut conclure que le bromure de camphre peut provoquer des crises épileptiques chez des sujets qui, à aucun moment, ne présentent de phénomènes comitiaux spontanés. Si, en général, les épileptiques avérés se montrent sensibles au bromure de camphre, on ne saurait conclure que tout sujet sensible est épileptique parce que certains individus présentent des crises à l'occasion de doses tout à fait classiques.

CHAPITRE III

CRISES ÉPILEPTIQUES PAR BROMURE DE CAMPHRE CHEZ LES ANIMAUX

Si, depuis la thèse de Lienhart il est établi que le bromure de camphre peut produire chez l'homme des crises convulsives en tous points semblables à celles de l'épilepsie essentielle, il semble que, dans l'ordre expérimental, Bourneville ait le premier constaté « de véritables crises épileptiques » chez des chats soumis à l'action de ce poison, mais, à la vérité, il n'y a guère insisté et n'en a pas moins continué à considérer le bromure de camphre comme un corps avant tout hypnotique. Muskens a eu le mérite de mettre en valeur l'analogie de ces convulsions toxiques du chat avec l'épilepsie humaine et il a considéré le phénomène comme assez constant pour féconder l'étude expérimentale de l'épilepsie.

On sait que depuis Magnan de nombreux chercheurs se sont appliqués à réaliser chez l'animal, à l'aide de poisons convulsivants divers, une affection voisine de l'épilepsie humaine.

Lorsque Muskens, en 1899, veut s'attaquer au problème de la pathogénie de l'épilepsie et plus particulièrement à celui de la localisation des convulsions épileptiques dans l'axe nerveux, le but qu'il poursuit en premier lieu est de produire chez l'animal des phénomènes qui « soient intimement et étroitement apparentés, de préférence identiques à ceux que l'on peut observer chez l'homme » dans l'épilepsie convulsive.

Alors que l'essence d'absinthe en injections intraveineuses produit une épilepsie suraiguë, le bromure de camphre répondra à ses desiderata, car il réalise une maladie épileptique en miniature, évoluant en plusieurs heures et permettant d'observer l'animal dans la phase préconvulsive ainsi que dans l'intervalle des crises et de pratiquer des interventions au cours de l'état d'intoxication.

Nous nous attarderons longuement sur son œuvre si riche et si intéressante dans notre étude de l'épilepsie par bromure de camphre chez le chat.

Wortis, Coombs et Pike, eux aussi, choisiront le camphre monobromé entre tous les convulsivants pour reproduire l'épilepsie sur le chat.

Les premiers expérimentateurs considéraient que les crises épileptiques étaient particulières aux chats. A propos des autres animaux de laboratoire, Pathault ne parle que de tremblement, de convulsions qu'il n'identifie pas aux phénomènes observés chez le chat.

Après avoir rencontré en clinique les cas d'épilepsie par bromure de camphre qui figurent dans une autre partie de notre travail, MM. Pagniez, Plichet et Varay instituèrent une série d'expériences sur des lapins et des cobayes dans le laboratoire de Saint-Antoine.

Ils utilisèrent le bromure de camphre sous différentes formes et par différentes voies, s'adressant en outre à des échantillons de diverses provenances. Si l'action convulsivante ne se produit pas chez ces animaux aussi facilement que chez les chats, si la fréquence des convulsions se montre inégale selon les échantillons employés, il n'est pas moins vrai que, dans quelques cas, il se produisit des crises d'épilepsie généralisée absolument typiques.

Au cours des quelques expériences que nous avons pu pratiquer grâce à l'obligeance de MM. Pagniez et Plichet, nous avons eu l'occasion d'en observer à plusieurs reprises sur des cobayes.

Avant d'entrer dans la description de cette épilepsie toxique, nous insisterons sur un fait important : c'est que les doses nécessaires pour provoquer les crises convulsives chez ces animaux ne sont, en aucune manière, comparable aux doses usuelles de la clinique et on peut dire ici du bromure de camphre, comme de presque tous les médicaments, que c'est la dose seule qui fait le poison.

Nous étudierons donc successivement :

Comment on réalise une épilepsie expérimentale chez le chat à l'aide du bromure de camphre.

Comment se comportent les cobayes et les lapins vis-à-vis de l'intoxication au bromure de camphre.

Enfin, à propos des modalités de ces crises épileptiques, des différences de tolérance observées, nous discuterons des théories qui nous semblent propres, non pas à satisfaire pleinement l'esprit, mais à apporter une intéressante contribution au problème de l'épilepsie toxique.

*
* *

Comment les expérimentateurs réalisent-ils l'intoxication subaiguë qui leur permettra d'observer sur le chat la crise épileptique avec sa phase prodromale et ses séquelles telles qu'on les voit évoluer chez l'homme.

Nous étudierons d'abord comment procède Muskens puisque c'est à son œuvre que nous puisons surtout, dans notre description de l'épilepsie chez le chat. Ainsi qu'il l'explique dans son premier protocole d'expérience, Muskens cherche à préciser pour chaque sujet en particulier, la dose minima convulsivante. Il administre des quantités de bromure de camphre de plus en plus fortes, assez voisines cependant les unes des autres pour ne pas brûler les étapes de l'intoxication mais assez espacées dans le temps pour éviter l'accumulation de la drogue dans l'organisme et éventuellement l'accoutu-

mance et pour ne pas exposer les animaux à une dénutrition qui puisse altérer leurs réactions.

PROTOCOLE 1, CHAT 160, SUJET VIGOUREUX

17 octobre 1907, 9 heures du matin, injection dans le muscle vaste externe de 0 gr. 25 de B. C. en sol. dans l'huile réchauffée, effet nul.

31 octobre : 9 heures, 0 gr. 30, effet nul.

8 novembre : 0 gr. 40, effet nul.

14 novembre : 0 gr. 50, effet nul.

5 décembre : 0 g. 50, effet nul.

21 décembre : 0 gr. 60, effet nul.

14 janvier 1908 : 0 gr. 40 de solution éthérée de B. C., effet nul.

30 janvier : 0 gr. 80 même solution, effet nul.

20 février : 0 gr. 50 de B. C. en capsule, effet nul.

20 mars : 1 gramme de B. C. en capsule, effet nul. 1/3 seringue de curare, effet nul.

8 avril : 1 gr. 50 de B. C. en capsule avant le repas, à 4 heures secousses réflexes tactiles. Point de secousses acoustiques ni spontanées ; à 17 heures, *premier accès*. Des secousses réflexes et spontanées persistent après l'accès ; 5 h. 24, *second accès*. Immédiatement les secousses réflexes et spontanées cessent, l'animal se rétablit rapidement.

Ce protocole illustre bien la prudente et patiente méthode de Muskens qui laisse des intervalles de quinze jours à trois semaines entre ses différents essais. On remarque que Muskens y emploie sans succès la voie parentérale et n'obtient le résultat cherché que par la voie digestive, ce qui n'est pas la règle. Toutefois, il semble que l'auteur utilisera plus volontiers cette dernière voie quoique la dose ne soit pas toujours spécifiée dans son livre. Il se sert alors de capsules.

Autre imprécision que lui reprocheront les auteurs américains, Wortis, Coombs et Pike : ni le poids, ni l'âge de l'animal ne sont mentionnés dans ce protocole, non plus que dans les autres, du reste, alors que d'ordinaire les physiologistes tien-

nent grand compte de ces facteurs dans le dosage d'un médicament. Sans doute en raison des différences de susceptibilité individuelles Muskens a-t-il préféré procéder, chaque fois, par tâtonnements. Son but est moins de préciser la dose convulsivante type que d'obtenir la convulsion pour l'observer et la voie buccale est peu favorable à des déterminations de chiffres précis. On soupçonne du reste de quel important matériel de laboratoire il faut disposer pour en arriver à formuler des lois en matière de toxicologie. Rappelons, par exemple, que MM. Hazard et Lardé, lorsqu'ils ont cherché à définir la toxicité du camphre synthétique par rapport à celle du camphre naturel, ont dû essayer chaque dose sur quatre cobayes pour éliminer une cause d'erreur tenant à la susceptibilité individuelle. Encore, la dose toxique minima n'est-elle exprimée que par une moyenne qu'on peut comparer à une autre moyenne, mais qui ne comporte pas en elle une vérité absolue. De même, la dose convulsivante. Ajoutons que ces auteurs ont employé une solution huileuse par voie péritonéale ce qui exclut l'éventualité d'élimination partielle du produit dans les selles ou les vomissements.

Dans le dosage du B. C. comme convulsivant, il y aurait lieu de considérer des facteurs qui modifient la résistance du sujet ou les modalités de l'absorption : l'état de vacuité ou de réplétion de l'estomac, l'alimentation habituelle du sujet.

C'est ainsi que l'expérience 7 de Muskens montre qu'une dose de 1 gr. 50 presque inefficace après un repas devient très active une vingtaine de jours plus tard chez l'animal à jeun. Un autre animal (protocole 8) ayant reçu du bromure de camphre à jeun montre moins de dispositions à la convulsion après un repas. Le régime carné augmenterait la résistance du chat au poison convulsivant, tandis que la maladie ou la gestation diminueraient la tolérance.

Donc, si la tolérance varie d'un animal à l'autre, elle peut aussi varier chez le même animal selon certaines conditions physiologiques et pathologiques.

Tels sont les facteurs inhérents à l'état humoral de l'animal en expérience. Il en est un qui tient à la nature même du bromure de camphre : son insolubilité dans l'eau qui empêche de prévoir dans quelle mesure et avec quelle vitesse le poison sera absorbé et quand se produira l'effet cherché.

Ces difficultés ont amené récemment les auteurs américains Wortis, Coombs et Pike à employer par voie veineuse le bromure dissous dans l'alcool selon la formule :

Bromure de camphre	15 gr.
Alcool à 95°	100 cc.

établissant ainsi une solution convulsivante étalon.

Il résulte de leurs expériences sur le chat que :

— la dose convulsivante par kilogramme d'animal est de 0 cc. 048 de la solution standard variant entre 0,033 et 0,061,

— la dose minima mortelle étant de 0 cc. 148 variant entre 0,110 et 0,187.

Mais, on sait qu'on a reproché jadis à Bourneville d'avoir employé un véhicule glycéro-alcoolique susceptible de fausser les résultats de ses expériences et c'est pour cette raison que nous ne pouvons tenir compte des conclusions des auteurs américains et que dans nos quelques essais personnels, nous avons exclusivement utilisé le bromure en nature ou en solution huileuse.

En somme, si la méthode de Muskens exige de la patience, si elle est inégale dans ses résultats, elle nous intéresse plus particulièrement en ce que les crises étudiées sont indiscutablement produites par le bromure de camphre et par le bromure seul.

Il n'est pas possible de dire que telle dose de bromure donnera fatalement, mathématiquement chez n'importe quel sujet la crise typique. C'est par des expériences répétées qu'on peut arriver à déterminer la dose qui, chez un animal donné, produira un accès. En moyenne, c'est avec des quan-

tités comprises entre 0 gr. 50 et 1 gramme que l'on voit défilier la succession des phénomènes que nous allons décrire maintenant.

Comment se déroule la grande attaque convulsive dans l'intoxication modérée au bromure de camphre chez le chat ?

Quelque temps après l'ingestion du bromure dans une phase prodromique commence à se manifester un état d'hyperexcitabilité réflexe. Au moindre attouchement, au moindre bruit se produisent des secousses musculaires qui ne tarderont pas à apparaître sans excitation perceptible pour l'observateur peut-être par une excitation d'origine viscérale, en tous cas spontanément en apparence. Ces secousses localisées au début à une région du corps tendent à se propager au corps tout entier ; affectant en premier lieu les muscles de la flexion et de l'adduction de sorte que l'animal se replie sur lui-même, rentre la tête dans les épaules et ramène ses pattes sous lui.

Au début à chaque excitation répond une secousse isolée mais, plus tard, la réponse musculaire deviendra polycinétique. Enfin l'hyperexcitabilité peut gagner les territoires antagonistes, c'est-à-dire les muscles de l'extension et bientôt y prédominer pour créer, au moment de la convulsion, une attitude inverse de la précédente : la nuque se recourbe en arrière, la queue se dresse et les pattes sont animées de mouvements involontaires. Chaque secousse s'accompagne de dilatation pupillaire transitoire.

Ainsi, secousses musculaires apparaissant de plus en plus facilement, d'abord simples et localisées, puis ébauchant de petites crises convulsives, telle est la phase prodromique qui durera un temps variable : une heure, mais quelquefois beaucoup plus.

A un moment donné, le chat va présenter de l'hébétude,

paraître égaré, absent pendant quelques instants et Muskens parle ici d'aura. Nous étudierons ce qui caractérise physiologiquement cette phase : pour le moment, nous ne voulons pas sortir du cadre de l'observation clinique. Les phénomènes de conscience sont trop flous chez l'animal et trop difficiles à observer pour qu'on ait le droit d'identifier cette phase avec l'aura de l'épilepsie humaine. N'y aurait-il pas plus que jamais abus de langage à employer un terme qui, au sens primitif, désigne une impression toute fugitive, un signe essentiellement subjectif.

De même n'insisterons-nous pas sur les troubles de la sensibilité douloureuse qui peuvent précéder l'attaque.

Un fait clinique signalé par les auteurs américains, Wortis Coombs et Pike, c'est qu'à ce moment précis, les muqueuses nasale et buccale pâlissent brusquement et voici que l'animal pousse un cri, puis qu'il est secoué, tout entier, de convulsions qui se succèdent si rapidement qu'elles semblent se fusionner et que le corps se raidit comme dans un spasme tétanique. La respiration est suspendue pendant la fraction de minute que dure cette phase tonique. Les pupilles se dilatent et ne réagissent plus à la lumière. Le pelage, au lieu d'être lisse et brillant, se hérisse, la queue est en broussaille. On peut constater au niveau des pattes, dont l'extrémité est luisante et moite, une sudation anormale. Il semble que la conscience soit abolie autant qu'on en puisse juger, mais il est juste aussi de dire que tout au long de l'expérience l'animal a présenté un certain degré de torpeur, beaucoup plus net dans les observations de Bourneville qui emploie une solution glycéro-alcoolique de B. de camphre que dans le livre de Muskens.

Avec la phase clonique, les convulsions s'espacent peu à peu et il en résulte des mouvements plus amples qui rejettent la tête en arrière, la poussent en avant et animent les pattes de secousses alternées « comme si l'animal jouait du tambour » ; la respiration reprend à un rythme normal et il apparaît de

l'écume à la gueule. C'est souvent à ce moment que le chat, perdant le contrôle de ses sphincters émet des urines et parfois une selle.

Peu à peu, les convulsions cessent, les pupilles reprennent leur calibre normal et l'animal tombe dans un état de coma avec résolution musculaire complète et respiration profonde. On constate alors la diminution ou l'absence totale d'excitabilité réflexe soit immédiatement après la crise, soit au bout de quelque temps. Bourneville signale que la température rectale s'élève au cours des crises et c'est pourquoi il considère la crise comme une réaction de l'organisme contre l'abaissement de la température centrale.

Avant que l'animal ne retrouve complètement ses sens, se produisent des mouvements automatiques de saut, de course qui traduisent la désorientation et la frayeur, peut-être un délire hallucinatoire. Après quoi, la conscience réapparaît, l'appétit se fait sentir et tout semble rentrer dans l'ordre.

De même que nous avons été frappé en analysant les cas cliniques de crises épileptiques provoquées chez l'homme par l'intoxication au bromure de camphre de leur analogie avec la crise d'épilepsie cryptogénétique, est-il besoin d'insister beaucoup pour démontrer la parenté de cette crise expérimentale avec la grande attaque convulsive observée chez l'homme ? Période prodromique où les secousses musculaires annoncent l'imminence de la crise, perte de conscience, convulsions toniques qui suspendent la respiration pendant 15 à 20 secondes, convulsions cloniques, mydriase, perte du contrôle des sphincters, stertor avec résolution musculaire, tous ces phénomènes se trouvent reproduits chez le chat dans la mesure où la pathologie animale peut calquer la pathologie humaine.

L'enregistrement graphique qui laisse un document plus éloquent que toute description permet du reste d'amplifier les phénomènes perçus grossièrement à l'œil nu.

Déjà Pathault opérant sur des grenouilles dans le laboratoire de Marey, avait distingué par ses tracés myographiques la convulsion tétanique produite par la strychnine de la convulsion clonique due au B. C. Dans le premier cas, le style décrit d'abord une ascension brusque, puis, un plateau ou plutôt un dôme à faibles oscillations, suivi d'une descente brusque, tandis que dans le second cas, la courbe présente un clocher avec retour rapide à la position de repos si l'intoxication est forte ou descente plus douce jusqu'à la ligne des abscisses si l'animal commence à éliminer son poison.

Nous n'insisterons pas sur les différents appareils dont Muskens s'est servi, notons, seulement, qu'il déclare avoir obtenu ses plus beaux tracés à l'aide de tambours de Brondgeest placés sur la tête et les flancs du chat. Les tambours transmettent la secousse musculaire au cylindre tandis qu'un dispositif spécial (signal de Pfeil) enregistre le stimulant tactile ou acoustique en fermant un circuit électrique et qu'un dispason marque le temps.

Résumons les résultats obtenus à l'aide de cet appareil :

— la période prodromique serait caractérisée par le raccourcissement progressif de la phase réfractaire, des stimulus de plus en plus faibles devenant, d'autre part, capables de produire une secousse musculaire réflexe.

— La période d'aura se traduirait par des fluctuations du temps de latence, après des excitations tactiles ou acoustiques, la latence ne dépendant habituellement que de la nature de l'excitation.

— Enfin — point qui nous intéresse surtout — au moment de la crise la courbe permet d'étudier les phases tonique et clonique : la première est caractérisée par des ondulations qui se produisent au rythme d'une dizaine par seconde, de sorte que la courbe, après une ascension assez rapide, se maintient en plateau, le style ne reprenant pas entre deux secousses sa position de repos.

Avec la deuxième phase apparaissent des oscillations amples et nettement distinctes les unes des autres, la courbe décrit une descente progressive. On serait tenté d'employer les termes d'oscillations stationnaires et d'oscillations descendantes s'ils n'étaient consacrés à la fièvre typhoïde.

*
* *

La crise, telle que nous l'avons décrite, constitue un schéma, il faut le reconnaître. Et, pour être complet, nous montrerons certaines variantes que peut présenter ce tableau. Ces variantes ne font du reste qu'apporter de nouveaux traits de similitude entre cette épilepsie expérimentale et les quelques faits cliniques étudiés plus haut.

Ainsi nous avons envisagé le cas où un accès unique est suivi de guérison. Il arrive que l'euphorie qui suit l'accès ne soit que transitoire : peu à peu, l'hyperexcitabilité réflexe se manifeste à nouveau par des secousses musculaires isolées, soit qu'on les provoque au moyen d'excitations tactiles ou acoustiques, soit qu'elles résultent d'une excitation inconnue. Bientôt apparaissent des séries de secousses et enfin une nouvelle attaque se déclanchera qui pourra être suivie d'une troisième dans les mêmes conditions.

Le protocole I de Muskens que nous avons rapporté en partie est un exemple de cette évolution de la maladie épileptique. Voici une observation de Bourneville qui l'illustre plus explicitement.

OBSERVATION DE BOURNEVILLE

Il s'agit d'un jeune chat de cinq semaines auquel on injecte, le 9 mai à cinq heures, une dose de 8 grains de B. C en solution glycéro-alcoolique (environ 0 gr. 50). Nous ne notons pas les prises de température qui ne présentent pas d'intérêt pour notre description.

A 7 h. 15, l'animal se traîne péniblement ; quand il essaie de bouger, il tombe sur le côté.

Miaulements rares et faibles.

Pupilles légèrement dilatées, mais contractiles.

A 11 heures, l'animal se traîne encore péniblement,

Il a eu deux selles à 10 heures.

10 mai à 8 h. 30, l'animal a eu un vomissement alimentaire.

Il miaule et peut s'asseoir.

Son pelage se hérisse.

La démarche est plus facile.

A midi, l'animal a eu *deux attaques convulsives*.

A partir de ce moment, l'auteur constate plusieurs attaques caractérisées par les traits suivants : raideur du corps, puis spasme tonique complet avec dilatation des pupilles considérable, cet état dure de 15 à 20 secondes. Ensuite, se produisent des convulsions cloniques généralisées d'une extrême violence ; une miction accompagnée ou non d'une selle, de l'écume à la gueule. Puis, retour assez rapide des pupilles à des dimensions normales. Résolution musculaire sommeil profond.

A 21 h. 50, le chat a eu 8 ou 9 attaques.

Quoique la démarche soit plus ferme, il persiste quelque incertitude dans l'arrière-train.

A 22 heures, violente attaque accompagnée des mêmes symptômes.

Miction abondante, abondante écume à la gueule.

11 mai, à 9 heures, le chat qui avait refusé de s'alimenter la veille, boit du lait et mange de la viande. Il marche tout à fait facilement.

Le soir, il n'a toujours pas eu d'attaque.

Son pelage est bien lisse, la démarche naturelle.

La guérison se maintient les jours suivants.

(*Practitioner*, août 1874)].

Remarque : Il est un fait que cette observation ne met pas en valeur, fait sur lequel Muskens insiste beaucoup : c'est que chaque attaque est nettement séparée de la suivante par une période d'euphorie où l'animal recouvre son appétit et sa gaité et paraît complètement désintoxiqué avant de présenter, à nouveau, des signes d'hyperexcitabilité qui le conduisent à un nouvel accès.

Dans ce tableau les phénomènes de parésie et de somno-

lence s'intriquent avec les phénomènes d'excitation, probablement parce qu'à l'empoisonnement par le convulsivant s'allie un certain degré d'intoxication par l'alcool et la glycérine.

Cependant ce protocole d'expérience ne laisse pas d'être instructif en ce qu'il nous montre une véritable maladie convulsivante évoluant en quarante-huit heures vers la guérison complète.

C'est dans des cas de ce genre que Muskens a pu remarquer un fait sur lequel il s'appesantit à plusieurs reprises, c'est que le passage de la veille au sommeil et du sommeil à la veille favorise l'apparition de crises chez le chat aussi bien que chez certains malades atteints d'épilepsie myoclonique.

La crise présente-t-elle toujours des caractères aussi nettement tranchés ? Non, certes. S'il en était ainsi, on s'étonnerait que les premiers observateurs n'y aient pas prêté plus d'attention. C'est en opérant sur des centaines de chats et en étagant ses expériences sur des années que Muskens a groupé des observations typiques et extrait de tous les cas particuliers les généralités que nous reproduisons ici.

La phase prodromale n'offrira pas toujours une symptomatologie aussi nette. Parfois une hyperexcitabilité réflexe latente ne s'extériorisera que par une recherche attentive ou bien tel mode d'excitation restera inefficace alors que tel autre réussira comme dans le protocole 2 où durant toute la durée de l'expérience l'animal ne répondit qu'à des stimulus acoustiques.

Il arrive même que cette période prodromale passe inaperçue et que rien ne laisse prévoir la crise. Tout se passe ici au point de vue de l'observateur du moins, comme dans la plupart des observations rapportées plus haut où le sujet est terrassé par sa crise, où il y a un véritable ictus épileptique.

On peut considérer — par définition — que l'attaque convulsive typique avec son incubation d'hyperexcitabilité croissante et l'état d'automatisme et d'hyperexcitabilité con-

sécutifs correspondent à des cas d'intoxication moyenne. L'évolution, en plusieurs accès, répondrait à un empoisonnement plus profond ou à une sensibilité plus grande, ce qui est difficile à discerner.

L'intoxication est-elle plus forte ? On peut alors assister à des accès subintrants qui se terminent par la mort, réalisant un véritable état de mal épileptique. Nous en trouvons un exemple dans le protocole 4 de Muskens dont voici l'essentiel : l'auteur ne parvient pas, pendant près de deux mois d'essais successifs, à provoquer des crises chez un chat malgré des quantités de B. C. qui s'élèvent progressivement à 7/8 gramme ; avec 1 gramme il se produit une série d'accès ininterrompus avec issue fatale.

Enfin si l'on administre des doses massives de B. C. la torpeur et la paralysie l'emportent sur les manifestations d'excitation « psychique » ou motrice et la mort survient sans convulsions.

A titre de curiosité, rappelons que Muskens et les auteurs américains ont noté, parfois, des phénomènes qu'ils ont pu rapprocher des absences que l'on rencontre en pathologie humaine. Ces équivalents étaient caractérisés par l'immobilité de l'animal, la fixité du regard, la mydriase passagère et la miction involontaire, tous symptômes extrêmement fugitifs.

*
* *

Ainsi que nous l'avons dit précédemment, Lienhart, en 1875, au cours des expériences qu'il fit sur des lapins pour étudier l'action du bromure de camphre sur la température et le pouls, signale la production de convulsions dont, malheureusement, il ne précise pas les caractères.

A la fin de l'année 1936 et au début de l'année 1937, M. Pagniez, Plichet et Varay entreprirent sur des lapins et des cobayes une série d'expériences avec le bromure de

camphre pour approfondir les cas cliniques qu'ils avaient observés et définir les propriétés convulsivantes de ce corps.

Ils l'administrèrent sous différentes formes et par différentes voies soit en nature, par la voie digestive, soit en solution dans l'éther, l'alcool ou l'huile par les voies sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse et même intracérébrale.

Les expériences qui ont été faites avec le bromure de camphre en nature et en solution huileuse nous retiendront particulièrement, car elles nous paraissent plus propres à démontrer l'action du médicament et nous rapprochent des conditions de la clinique.

Dans leurs premiers essais, MM. Pagniez, Plichet et Varay se sont servis d'un échantillon de B. C. provenant de la Pharmacie centrale des Hôpitaux.

BROMURE DE CAMPHRE EN SOLUTION DANS L'ÉTHER

28 décembre 1936.

a) Un cobaye (A) non à jeun, femelle, pesant 625 grammes, reçoit à 14 h. 54, 0,5 cc. de la solution :

Bromure de camphre	0 gr. 50
Ether	5 cc.

en injection sous-cutanée.

On constate : sensibilité diminuée, quelques ébauches de myoclonies.

b) Un cobaye femelle à jeun pesant 810 grammes reçoit, à 15 h. 10 1 cc. de la même solution, même voie.

Sensibilité diminuée.

c) Un cobaye mâle, 360 grammes, reçoit, à 15 h. 36, 1/2 cc. de cette solution diluée au 1/10, soit 5 milligrammes de B. C. même voie. 10 minutes après environ, demi-somnolence, les yeux restent ouverts, l'animal est couché sur le flanc sans polypnée. Ces phénomènes durent 10 minutes environ, puis plus rien.

d) Le cobaye (A) reçoit en deux points de la paroi abdominale environ 0 gr. 90 de B. C. dans un peu moins de 1 cc. d'éther à 10 h. 14.

Les autres reçoivent une injection intrapéritonéale avec la solution éthérée diluée au 1/10, puis au 1/100 à raison de 1 cc. chacun. Aucune réaction.

Commentaire : Avec des doses variant entre 8 et 15 centigrammes par kilogramme de poids d'animal, on n'a pas obtenu de crise convulsive. Une dose de 0.90 (1 gr. 44 par kilogramme de poids) dissoute dans une petite quantité d'éther reste sans effet.

Comme dans les expériences de Bourneville les phénomènes de torpeur, d'hypoesthésie et de parésie l'emportent sur les phénomènes d'excitation motrice.

BROMURE DE CAMPHRE PAR VOIE DIGESTIVE

Cobayes :

28-30 décembre 1936.

Un cobaye neuf reçoit 5 milligrammes de B. C. par voie buccale : aucune réaction.

Un cobaye reçoit 0 gr. 05, puis 0 gr. 10 de B. C. : aucun phénomène.

Un cobaye femelle, à jeun, reçoit 0 gr. 05 de B. C. : aucun phénomène.

4 janvier 1937.

Un cobaye mâle pesant 590 grammes sur lequel avait été faite quelques jours auparavant une tentative infructueuse d'injection intra-veineuse, reçoit par la bouche, à 10 heures, 0 gr. 50 de B. C. : aucune manifestation de la journée.

5 janvier.

Le même reçoit, à 10 heures, 1 gramme de B. C. ; aucune réaction.

11 janvier.

Un cobaye femelle, pesant 415 grammes, reçoit 1 gramme de B. C. par la bouche, en réalité environ 0 gr. 90 : aucune réaction.

12 janvier.

Le même cobaye reçoit 1 gramme par la bouche : aucune réaction. Pas de signes apparents le 13. Trouvé mort le 14 au matin.

*
* *

Lapins.

8 janvier.

Un lapin neuf, pesant 3 340 grammes, reçoit, par la bouche, 0 gr. 50 de B. C. : aucune réaction.

9 janvier.

Le même lapin reçoit, à 11 h. 10, 2 grammes de B. C. à 12 h. 30 environ, *grande crise convulsive*, mort en cinq minutes.

13 janvier.

Un lapin mâle pesant 2.575 grammes reçoit 1 gr. 50 de B. C. : pas de phénomènes visibles.

14 janvier.

Le même lapin reçoit 2 grammes à 14 h. 30 : aucun accident.

19 janvier.

Un lapin mâle de 2.000 grammes reçoit 2 gr. 50 de B. C., aucune réaction.

27 janvier.

Un lapin mâle à jeun depuis 24 heures pesant 2.250 grammes reçoit 2 grammes de B. C. : aucune réaction.

En résumé, les cobayes ont pu ingérer des doses de bromure de camphre atteignant 1 gr. 60 à 2 gr. 40 par kilogramme de poids sans qu'on observe d'effet convulsivant. Il n'existe pas non plus d'autres phénomènes toxiques : cependant, l'un de ces animaux est trouvé mort deux jours plus tard.

Quant aux lapins ils ont supporté des doses de 1 gramme, 1 gr. 50 et même 2 gr. 50 sans réaction. L'un d'eux, pourtant présente une crise typique avec 2 grammes. On peut remarquer dès maintenant les différences individuelles de sensibilité : alors que des quantités de B. C. allant de 0 gr. 888 à 1 gr. 25 par kilogramme de poids restent sans effet, dans un cas une dose de 0 gr. 598 par kilogramme entraîne la mort.

★
★ ★

De leurs premières expériences faites avec le bromure de camphre des hôpitaux, MM. Pagniez, Plichet et Varay étaient disposés à conclure que ce corps était peu convulsivant chez les cobayes et les lapins, qu'il fallait en administrer des doses considérables pour obtenir les crises.

Or, en utilisant un autre échantillon de B. C. ils observèrent des crises chez des cobayes avec des doses beaucoup plus faibles.

18 février, 0 gr. 40 *per os* sont suffisants pour un cobaye de 470 grammes; le 20 février, 0 gr. 60 *per os* produisent des crises subintrantes suivies de mort chez un cobaye de 585 grammes.

0 gr. 20 d'huile bromurée de même origine injectée dans le péritoine d'un cobaye de 500 grammes produisent également des crises subintrantes.

Dans les quelques essais que nous avons faits nous-même avec M. Plichet nous avons utilisé presque exclusivement ce deuxième échantillon et il résulte de nos observations que la crise survient avec des doses notablement moindres que dans les cas où le B. C. (A. P.) a été employé.

EXPÉRIENCES FAITES PAR M. PLICHET ET NOUS-MÊME DANS LE LABORATOIRE DE M. PAGNIEZ A ST-ANTOINE

I. BROMURE DE CAMPHRE EN NATURE (CAPSULES BROYÉES) PAR VOIE DIGESTIVE

20 novembre 1937.

Cobaye blanc pesant 660 grammes reçoit, à 9 h. 40 : 0 gr. 25 de B. C. (X) = 0.37 par kilogramme.

Pas de crise dans la journée.

Suivi jusqu'à 5 heures.

23 novembre 1937.

Le même reçoit à 9 h. 40 : 0 gr. 50 de B. C. (A. P) = 0,75 par kilogramme.

A 10 h. 40, pas de crise.

A 12 h. 40, pas de crise.

20 novembre 1937.

Cobaye marqué de rouge, 670 grammes, reçoit à 10 h. 30 : 0 gr. 40 de B. C. (A. P.) = 0.59 par kilogramme.

A 12 h. 30, aucun phénomène.

Pas de crise jusqu'à 5 heures.

26 novembre 1937.

Cobaye blanc pesant 635 grammes, reçoit à 10 h. 30 : 0 gr. 40 de B. C. (X) = 0,62 par kilogramme. Pas de crise à midi et demi.

27 novembre 1937.

Cobaye blanc et noir marqué de rouge, 625 grammes, reçoit à 9 h. 15 : 0 gr. 60 de B. C. (X) = 0,96 par kilogramme.

Pas de crise à 12 h. 30.

29 novembre 1937.

Cobaye blanc, roux et noir, 745 grammes, reçoit à 9 h. 15 : 0 gr. 80 de B. C. (X) = 1,67 par kilogramme.

Crise à 10 h. 15, plus tard *crises subintrantes et mort*.

6 décembre 1937.

Cobaye pesant 465 grammes, reçoit : 0 gr. 40 de B. C. en cristaux = 0,86 par kilogramme.

Effet nul.

II. SOLUTION HUILEUSE DE BROMURE DE CAMPHRE EN INJECTION SOUS-CUTANÉE

16 novembre 1937.

Cobaye blanc, roux et noir, pesant 785 grammes, reçoit 0 gr. 40 de bromure de camphre (X) en solution huileuse sous la peau de l'abdomen à 11 heures.

Pas de crise à midi.

Crise d'épilepsie typique à midi et demie.

Soit 1 h. 1/2 après l'injection.

27 novembre 1937.

Cobaye blanc de 655 grammes ayant reçu, la veille, 0 gr. 40 de B. C. (X) *per os*.

Reçoit 0 gr. 30 en injection sous-cutanée.

Pas de crise à midi et demie.

30 novembre 1937.

Cobaye noir avec taches jaunes, pesant 750 grammes, reçoit à 10 h. 30 : 0 gr. 50 de B. C. (X) en injection.

Pas de crise à midi et quart.

*
* *

Un même cobaye pesant 440 grammes reçoit 0 gr. 10 de B. C. (X), le 24 novembre 1937, à 10 heures.

Pas de crise à 11 h. 1/2.

+ 0 gr. 10 à 11 h. 1/2.

Pas de crise à 12 h. 1/2.

0 gr. 20 le 26 novembre à 10 h. 10.

Pas de crise à 12 h. 1/2.

0 gr. 30 le 27 novembre à 10 heures.

Pas de crise à 12 h. 1/2.

III. SOLUTION DE BROMURE DE CAMPHRE DANS L'HUILE EN INJECTION INTRA-PÉRITONÉALE

1^o Un même cobaye blanc et noir, marqué de rouge pesant 560 grammes, reçoit 0 gr. 20 de B. C. (X) le 6 décembre 1937 à 9 h. 1/2.

pas de crise ;

0 gr. 30 le 11 décembre 1937 à 10 h. 20.

Crise typique à 11 h. 10.

Nouvelle crise violente à 11 h. 15 suivie de mort.

2^o Un même cobaye de couleur fauve pesant 230 grammes reçoit :

0 gr. 30 de B. C. (X) à 9 h. 3/4 le 7 décembre.

Crise épileptique à 10 h. 10.

Nous provoquons deux autres crises par des excitations tactiles brusques portées sur le dos de l'animal.

0 gr. 30 à 10 h. le 8 décembre.

Crise à 10 h. 35.

0 gr. 30 à 10 h. 10 le 9 décembre.

Pas de crise à 12 h. 1/2.

(A. P.) désigne le B. C. des Hôpitaux de Paris.

(X) désigne un échantillon du commerce.

Conclusion : Avec 1 gr. 07 de B. C. par kilogramme d'animal (voie digestive), nous avons obtenu une série de crises avec issue fatale.

Avec 0 gr. 50 de B. C. par kilogramme en injection sous-cutanée, crise suivie de restitution.

Avec 0 gr. 533 dans un cas, 0,36 dans un autre (B. C. en injection intrapéritonéale), crises suivies de guérison.

Il semble donc que le B. C. (X) soit plus actif que le B. C. (A. P.). Pourtant M. Harispe, pharmacien de l'hôpital Saint-Antoine, a trouvé même point de fusion et même pouvoir rotatoire pour les deux échantillons qu'il a bien voulu analyser.

Il est juste de dire qu'avec le B. C. (X) on observe selon les individus de notables différences de sensibilité. Nos expériences sont trop peu nombreuses et trop imprécises pour nous permettre d'affirmer sans plus d'examen qu'il n'y a pas simple effet du hasard.

*
* *

Quels sont les principaux caractères de ces crises convulsives chez le cobaye ?

Dans la période d'incubation, le cobaye qui a reçu le bromure de camphre par voie digestive ou par voie parentérale et en solution huileuse ne paraît habituellement pas affectué dans son comportement par le poison. Tout au plus, peut-on marquer parfois dans les minutes qui précèdent la crise une légère modification de son habitus : un aspect un peu figé, un air d'inquiétude qui permettent de dire, selon l'expression classique, qu'il médite sa crise.

Il n'y a pas de torpeur véritable et chez les cobayes qui,

avec des doses importantes de bromure n'ont pas de crises, on ne note pas la moindre somnolence, pas de paralysie.

Quoique nous n'ayons pas étudié avec autant de précision que Muskens les altérations de la réflectivité, nous avons remarqué que les réactions devenaient plus vives aux excitations tactiles ou auditives et que le cobaye pouvait éprouver des secousses spontanées. Fait qui n'est pas particulier à l'intoxication par le bromure de camphre, car M. PAGNIEZ l'a observé également chez le cobaye à la suite d'injection de picrotoxine.

Une fois, la crise s'est déclanchée après inhalation d'ammoniaque ; dans un autre cas à deux reprises après percussion vive de l'échine chez un cobaye qui avait, du reste, présenté une crise spontanée auparavant. L'apparition de la crise à la suite d'excitation sensorielle a été étudiée par Muskens chez le chat et nous y reviendrons ultérieurement.

Les convulsions débutent brusquement sans cri initial et d'ordinaire frappent d'emblée les deux côtés du corps. Tantôt c'est une soudaine rétropulsion : l'animal semble se dresser sur son séant, le tronc se raidit en opisthotonos. Tantôt la tête se porte lentement en arrière, ou bien le cou se tord latéralement d'un côté et de l'autre, de sorte que le museau tourne en dehors et en haut. Si la convulsion tonique est particulièrement nette au niveau du cou et du dos, les membres n'y participent pas moins et pendant un temps très court ils se tendent avant d'être affectés d'un tremblement de grande amplitude qui caractérise la phase clonique.

Cette phase clonique qui avait, seule, retenu l'attention des premiers observateurs, dure plus longtemps que la précédente. Les convulsions secouent l'animal si violemment que nous l'avons vu progresser par bonds sur le carrelage du laboratoire en décrivant des arcs de cercle et heurtant les obstacles.

Après quoi, survient une phase de torpeur très brève : l'animal se laisse prendre dans la main sans se débattre, ses

muscles sont relâchés, la respiration est rapide, puis, il y a retour complet à l'état normal.

Un protocole d'expériences de M. Varay signale après la crise des phénomènes d'automatisme succédant au stertor comme Muskens en a décrit chez le chat.

OBSERVATION DE M. VARAY

18 février : Cobaye noir et blanc, absorption buccale. A 15 h. 45 agitation motrice dans la cage entrecoupée d'accès épileptiformes.

A 16 heures, crise typique, phase tonique, puis phase clonique d'au moins deux minutes -chute-phase de stertor d'au moins trois minutes, yeux injectés, grincement des dents.

A 16 h. 5, agitation motrice, sauts ; hors de la cage, fuit dans toutes les directions.

Crises subintrantes avec phases clonique et stertoreuse très longues pendant une demi-heure.

Après chaque crise, plusieurs gémissements.

A 16 h. 45, après une phase de cinq minutes sans crise, crise à début jacksonien (patte antérieure gauche) qui se généralise.

A 17 h. 15, un peu agité, pas de crises.

Au cours de la crise, l'animal présente parfois une miction ou une émission de matières fécales.

Il est délicat d'apprécier ce qu'est la conscience de l'animal pendant les convulsions. La chute sur le flanc se produit de façon inconstante. Si elle existe elle ne marque pas nécessairement le début de la crise, mais peut apparaître après la phase clonique. Et à ce moment seul, s'affirme l'abolition des phénomènes de conscience.

Ainsi, les éléments caractéristiques de la crise épileptique se trouvent réunis : début brusque, convulsions généralisées d'abord toniques, ensuite cloniques, phase de stertor — tous ces phénomènes se déroulant en l'espace de quelques minutes en dehors du contrôle de la conscience.

En résumé, le cobaye et le lapin sont, comme le chat, sus-

ceptibles d'éprouver des convulsions sous l'action du B. C. et les crises convulsives ont le caractère de l'épilepsie.

Toutefois, il est nécessaire, pour produire des crises, de mettre en œuvre des doses relativement considérables de poison, plus d'un gramme par kilogramme de poids quand on emploie la voie digestive. La tolérance de ces animaux est supérieure à celle du chat, mais présente des variations individuelles importantes.

*
* *

Il est un certain nombre de problèmes que la clinique n'a pas élucidés et qu'il serait intéressant de résoudre, tant au point de vue pratique pour l'expérimentateur qui cherche à reproduire des crises épileptiques dans des conditions prévisibles qu'au point de vue théorique pour éclairer la pathogénie de l'épilepsie en général.

Les expériences n'ayant pas toujours été démonstratives chez le cobaye, nous reviendrons à l'œuvre de Muskens pour nous demander s'il y a lieu d'admettre chez le chat une aptitude convulsive générique ou s'il y a des sujets prédisposés à l'épilepsie et des sujets réfractaires. Nous étudierons d'autre part comment chez un même sujet varie l'aptitude convulsive — dans le cas particulier de l'intoxication par bromure de camphre bien entendu.

L'épilepsie est-elle une réaction nécessaire à l'organisme ou survient-elle à titre d'épiphénomène chez quelques sujets anormaux ? Muskens paraît enclin à considérer l'épilepsie comme un phénomène quasi général chez le chat dans l'intoxication par le bromure de camphre.

Mais, examinons comment il conçoit l'épilepsie convulsive. Il en donne une explication que l'on pourrait appeler so-

ciologique. L'épilepsie n'est pas un phénomène singulier, on ne passe pas sans transition de l'état d'équilibre du système nerveux à l'état épileptique : il existe, au contraire, une série d'étapes intermédiaires qui permettent de rattacher la grande attaque convulsive à des faits physiologiques mieux compris.

L'homme et les animaux domestiques présentent normalement une excitabilité réflexe minima. C'est pour l'homme une conséquence de la vie en société : disons, pour concrétiser, que l'homme s'en remet depuis des millénaires aux institutions du soin de sa conservation. Chez les animaux domestiques cette hypo-excitabilité résulte aussi d'un état de sécurité qui est la contre-partie du servage : nourriture quotidienne assurée, protection contre les forces hostiles diverses, etc.

Au contraire, chez l'animal sauvage l'excitabilité du système nerveux est exaltée par la lutte pour la vie et se manifeste pratiquement par l'existence des réflexes myocloniques.

Sur huit chats examinés par Muskens il s'en trouve un qui présente en dehors de toute action morbide ces réflexes myocloniques, ce qui expliquerait, du reste, que le chat soit particulièrement rebelle à la domestication.

D'autre part, l'administration de doses progressivement croissantes de bromure de camphre à ces animaux fait réapparaître les réflexes myocloniques chez ceux qui ne les présentent pas habituellement, puis permet de suivre avec les progrès de l'intoxication l'augmentation progressive de, l'excitabilité réflexe.

Il n'y aurait pas de différence de nature entre la simple myoclonie et l'épilepsie, mais une différence de degré puisque l'on peut assister au passage de l'une à l'autre à mesure que le poison imprègne l'organisme.

Nous avons noté en étudiant la grande attaque convulsive qu'elle était généralement précédée d'une phase d'incu-

bation où s'accroît l'excitabilité réflexe. Mais, si l'on réalise une intoxication légère au bromure de camphre — avec 0 gr. 25 de la drogue — l'animal en expérience ne dépasse pas le stade d'hyperexcitabilité, le potentiel convulsif sera insuffisant pour produire la grande décharge. Toutefois, on ne tardera pas à pouvoir mettre en évidence cette modification de la réflectivité à l'aide d'excitations périphériques qui déclancheront une secousse musculaire. Muskens insiste sur les conditions de soudaineté et d'imprévisibilité que doivent remplir ces excitations pour provoquer une réponse musculaire nette.

Au début, les excitations tactiles seront seules efficaces et certaines parties du tégument — les régions de la croupe et du crâne — plus spécialement réflexogènes. Il faudra d'abord des excitations assez énergiques, puis, peu après des stimulus plus faibles suffiront à produire des réponses musculaires plus étendues diffusant de la région excitée vers les territoires voisins pour gagner toute la musculature squelettique.

Plus tardivement, ces réflexes pourront être recherchés en excitant d'autres sens que le tact, particulièrement l'ouïe.

Peu à peu, le poison s'éliminant, tout rentrera dans l'ordre. En somme, on n'observera que les symptômes préliminaires de la grande attaque convulsive et ceci uniquement parce que la dose de poison aura été insuffisante.

Ainsi, la convulsion épileptique ne serait pas une réaction particulière à certains sujets qu'une tare nerveuse prédispose ; elle serait une manifestation générale dans l'intoxication par le bromure de camphre. Cette intoxication révélerait des propriétés de l'organisme tombées dans l'ombre, la ligne de démarcation entre le physiologique et le pathologique étant arbitraire.

*
* *

Sur quoi repose cette conception ? quels faits expérimentaux viennent l'étayer ?

De tout temps, on s'est appliqué à trouver un sens aux mouvements convulsifs. Mais si les anciens ont cherché la signification symbolique des gestes qu'engendrent les convulsions, plus près de nous on s'est inquiété de leur rôle physiologique. Or, dans le cas particulier de l'intoxication par le bromure de camphre, il est un fait que nous avons mentionné déjà, c'est l'état de mieux-être qui suit la crise.

Boerhaave (cité par Muskens) disait que la « *materia peccans* » est rendue inoffensive par l'accès épileptique. La notion de décharge n'est pas une simple figure de rhétorique évoquant le condensateur électrique, elle répond à des faits concrets .

« Surtout dans les cas où un seul grand accès épileptique provoque, chez l'animal, une décharge définitive, l'on peut voir souvent après quelques minutes l'animal, auparavant visiblement malade, jouer joyeusement, ronronner et prendre la nourriture. Mais, aussi, les animaux qui réagissent à une dose de bromure de camphre par une série d'accès séparés par des intervalles libres d'une demi-heure ou plus jouissent après chaque accès temporairement d'une pareille amélioration de l'état général. Les chats, d'ailleurs rares, chez lesquels l'état de décharge après un accès au bromure de camphre persiste pendant plusieurs heures se rapprochent des caractéristiques de l'épilepsie humaine » (Muskens, *Epilepsie*, p. 60).

De même que le réflexe myoclonique est une réaction de défense contre un danger extérieur, la convulsion épileptique est une réaction de défense vis-à-vis du poison agresseur.

On constate, du reste, comme corollaire, que les animaux

qui ne présentent pas d'attaque convulsive sont plus longtemps intoxiqués et que « ceux qui possèdent une disposition marquée aux accès épileptiques myocloniques peuvent supporter une plus grande dose toxique que les sujets qui ne présentent pas cette propriété ».

De ces théories nous ne voulons retenir que de précieux renseignements cliniques, c'est-à-dire des apparences. Il n'est plus de mise aujourd'hui que le finalisme s'introduise dans la biologie. Du reste, les apparences ne cadrent pas toujours avec les théories finalistes : n'avons-nous pas vu les cobayes succomber au cours de leurs crises ? La répétition des crises ne présente-t-elle pas des inconvénients assez graves en elle-même pour justifier l'emploi de médicaments qui n'ont peut être qu'une action symptomatique. Reste le fait curieux que les chats présentent dans les intoxications légères des phénomènes analogues à leurs réactions à la peur ou à la surprise. Excitation et inhibition sont les deux réactions possibles des parenchymes.

Dans l'intoxication par le bromure de camphre les convulsions épileptiques seraient une sorte de réaction trop fréquente chez le chat pour qu'on puisse supposer une tare nerveuse chez ceux qui les présentent. Elles apparaîtraient au maximum de l'excitabilité réflexe comme terme d'une série de manifestations d'hyperexcitabilité. On peut considérer que les chats sont plus sensibles que les cobayes et les lapins au poison convulsivant, mais, d'autre part, beaucoup moins aptes à subir des convulsions que les sujets dont nous avons relaté les accidents dans notre partie clinique. Si l'on admet qu'il faut 0 gr. 50 de bromure de camphre pour produire de l'épilepsie chez un chat de 2 kilogrammes, toutes choses égales d'ailleurs il en faudrait une quinzaine de grammes pour un homme de poids moyen (70 kilogrammes).



Ayant étudié l'aptitude convulsive en général chez les chats intoxiqués par le bromure de camphre, il serait intéressant d'examiner comment varie cette aptitude d'un sujet à l'autre et chez un même sujet au cours d'une expérience prolongée.

Dans les cas heureux et en prenant les précautions que nous avons dites à propos du dosage, Muskens a obtenu des crises épileptiques pendant un temps assez long en administrant à un même sujet une même dose déterminée une fois pour toutes. Ces conditions étaient indispensables pour permettre d'apprécier l'effet des opérations qu'il effectuait sur ses animaux,

Mais, d'autre part, Muskens cite des cas où même en ménageant des intervalles assez longs entre chaque prise de bromure, il se crée une accoutumance au poison qui oblige à augmenter les doses.

Parfois, il semble que, parallèlement, l'aptitude convulsive décroît et il arrive qu'après avoir répondu pendant un certain temps à chaque dose par une crise, l'animal ne réagisse plus que par des vomissements. Le bromure ne facilite donc pas l'habitude épileptique chez le chat et les troubles qu'il occasionne sont suivis de guérison complète.

Cet état épileptique qui dure autant que l'animal est sous l'effet du poison ne relèverait pas de lésions mais d'altérations réversibles du système nerveux. Et c'est ainsi que Radovici, Schachter et Kisilev ont été amenés à concevoir que le B. C était incapable à lui seul de produire les convulsions, qu'il créait une épilepsie latente et qu'une excitation périphérique était nécessaire pour révéler cet état d'hyper-excitabilité. En un mot, ils ont assimilé l'épilepsie toxique par B. C à l'épilepsie réflexe.

On sait sur quoi repose la notion d'épilepsie réflexe. Brown-

Sequard a montré que, chez un cobaye au sciatique sectionné l'excitation d'une zone réflexogène faisait apparaître des convulsions, d'abord localisées puis généralisées. On doit aux travaux de M. Pagniez de connaître que la lésion du nerf périphérique est contingente, que le système nerveux central est exempt de lésions et que le parasitisme de la zone réflexogène est la seule condition nécessaire pour reproduire l'épilepsie chez un animal qui ne peut se gratter.

Or, Muskens a montré — et nous avons constaté nous-même — que, chez un chat intoxiqué par le B. C. la crise épileptique peut apparaître à la suite d'une excitation périphérique quand l'intoxication est insuffisante pour que la crise se déclanche spontanément.

C'est à la lumière de ces faits que les auteurs roumains interprètent les accidents observés en clinique chez leurs deux jeunes malades traités par le B. C. Accidents convulsifs survenant chez des sujets apparemment exempts de tares nerveuses avec des doses de B. C. d'ordinaire inoffensives, tels sont les faits qui justifient le rapprochement entre l'épilepsie toxique et l'épilepsie réflexe.

Pourtant l'épilepsie de Brown-Séquard est bien différente dans sa physionomie de l'épilepsie par B. C. Dans la première, l'existence de la zone réflexogène, ses limites sont bien précisées et la relation qui unit l'excitation de cette zone et l'apparition de la crise est établie par la morphologie des convulsions : d'abord réflexe de grattage, puis torsion du cou, enfin chute et perte de conscience marquant la généralisation du processus.

Dans l'épilepsie par B. C. les caractères de la crise restent immuables ou à peu près quelle que soit l'excitation sensorielle qui la déclanche. La crise spontanée se distingue mal de la crise provoquée. En clinique, le rôle des excitations périphériques est encore plus flou que dans l'intoxication expérimentale des animaux de laboratoire. Alors que le B. C. est employé couramment par les urologues chez les blennor-

rhagiens, comment expliquer que les excitations douloureuses dont souffrent ces malades soient incapables, chez la plupart d'entre eux, de déceler l'hyperexcitabilité due au B. C ? Pourquoi une même lésion périphérique est-elle suffisante dans un cas, insuffisante ailleurs pour déclancher la crise ?

« Nous ne saurions pas dire aujourd'hui si l'excitation afférente qui déclanche l'accès est seule en cause » (Radovici) et « nous ne disposons pas de données suffisantes pour pouvoir stipuler que la lésion périphérique, même quand elle atteint un individu prédisposé, peut causer des symptômes épileptiques ». (Tas à propos d'un cas d'épilepsie réflexe) et c'est en raison de ces obscurités que l'on tend à rétrécir le champ de l'épilepsie réflexe plutôt qu'à y englober des faits nouveaux.

En conclusion, le bromure de camphre se montre convulsivant chez les petits mammifères de laboratoire (chat, cobaye, lapin), de même que chez l'homme. Les accidents convulsifs se calquent si exactement sur ceux qu'on observe en clinique que Muskens a tiré parti de ce procédé pour l'étude expérimentale de l'épilepsie. Il semble que le chat est plus particulièrement sensible à ce poison et reproduise d'une façon plus constante la crise d'épilepsie typique. Toutefois, même chez cet animal, les doses de poison rapportées au kilogramme de poids que l'on doit mettre en œuvre dénotent une sensibilité beaucoup moindre que celles des sujets passés en revue dans notre chapitre précédent.

A propos de cette variété d'épilepsie, nous avons exposé les théories de Muskens qui tendent à expliquer le rôle des convulsions dans l'intoxication et la conception des auteurs roumains qui ont cherché à interpréter le mécanisme de ces accidents. Si nous ne pouvons sortir du domaine de l'hypothèse, ces essais permettent, toutefois, de mieux comprendre les aspects du problème de l'épilepsie toxique.

CONCLUSIONS

I. — On a longtemps admis, en dépit de quelques controverses, que le bromure de camphre était un sédatif du système nerveux et un hypnotique et c'est à ce titre qu'on l'a préconisé dans le traitement de l'épilepsie.

Or, ni les faits expérimentaux, ni les faits cliniques sur lesquels s'est fondée cette manière de voir ne sont probants. En effet, les phénomènes de somnolence observés chez des animaux soumis au bromure de camphre dissous dans l'alcool s'accompagnent d'abaissement considérable de la température, de ralentissement des rythmes cardiaque et respiratoire et procèdent du coma toxique et non de la narcose.

D'autre part, les effets hypnotiques ne se manifestent chez l'homme que dans quelques cas particuliers, ce qui ne permet pas de conclure à un fait général.

II. — Par contre, des observations cliniques assez nombreuses mettent en évidence que le bromure de camphre produit à des doses classiquement considérées comme thérapeutiques des attaques convulsives qui simulent absolument l'épilepsie essentielle, mais ne se reproduisent pas après suspension de la médication. Cette épilepsie pose en pratique un problème de diagnostic et de pronostic que la connaissance de telles observations permet seule de résoudre.

III. Le bromure de camphre semble, d'après les expériences de Lilliestierna, se montrer plus convulsivant pour

les épileptiques que pour l'homme normal. Toutefois, on ne saurait s'entourer de trop de garanties avant de conclure que le bromure de camphre est responsable de la crise chez ces sujets. Aucun criterium ne permet de distinguer la crise camphorique de la crise spontanée.

On ne saurait davantage étiqueter épileptique tout sujet qui réagit par une crise à une dose modérée de bromure.

IV. Le bromure de camphre produit des convulsions chez les animaux de laboratoire : grenouille, chien, chat, lapin, cobaye.

Muskens d'une part, Wortis, Coombs et Pike d'autre part, ont estimé que chez le chat les convulsions se manifestaient avec assez de constance et reproduisaient l'épilepsie humaine d'assez près pour servir à l'étude expérimentale de cette affection. Les auteurs américains ont proposé une solution alcoolique de bromure de camphre comme étalon des substances convulsivantes.

Toutefois, même chez le chat, la tolérance des animaux de laboratoire à l'égard de ce poison nécessite la mise en œuvre de doses relativement énormes pour obtenir la crise : de l'ordre de un gramme par kilogramme chez les cobayes que nous avons étudiés.

Contrairement à ce qui se produit avec certains poisons, il ressort des observations de Muskens que la répétition des intoxications ne facilite pas la production de ces convulsions.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

VU : *Le Président de la Thèse,*
GUILLAIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AKINAGA. — Etude expérimentale de la toxicité du camphre (*Tr. Jap. Path. Soc.*, 22, 177-182, 1932).
- AUSTREGESILO. — Troisième Congrès International de Neurologie et de Psychiâtrie, Gand, 20-26 août 1913 (C. R. in *Revue Neurologique*). Attaques épileptoïdes produites par l'usage du B. C. (*Bulletin de la Soc. de Médecine mentale de Belgique*, Bruxelles, 1914). Ataques epileptoïdes produzidos pelo uso de brometo de canfora (*Acta Medica Latina*, sept. 1928, p. 321).
- BARBRY (P.). — Un cas d'intoxication par le camphre monobromé (*J. de Sc. Med.*, p. 275, Lille, 22 avril 1928).
- BEARD. — A curious effect claimed for monobromide of camphor (*New York Medical Times*, 1883).
- BOSSARD (J.). — *Contribution à l'étude de la chorée de Sydenham*. De son traitement médicamenteux par le B. C. en particulier (Thèse Paris, 1901).
- BOURGOIN. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1874.
- BOURNEVILLE. — Note sur quelques points de l'action physiologique et thérapeutique du camphre monobromé (C. R. Soc. de Biologie, Paris, 1875. Séance du 18 juin 1874) (C. R. Académie des Sciences, LXXXI, p. 284, Paris, 1876. Séance du 9 août 1875).
- Note sur quelques points de l'action physiologique du B. C. (*Progrès Médical*, p. 357, 375 et 641, Paris, 1874).
- De l'emploi thérapeutique du B. C. (*Progrès Médical*, II, p. 456, 1874 ; *ibid.*, p. 45, 1875 ; p. 62, 1876 ; *ibid.*, n° 24, p. 408, 1885 ; *ibid.*, n° 6, p. 107, 1893).
- BRICON. — *Du traitement de l'épilepsie*. Thèse Paris, 1882.
- CHARCOT. — *Leçons du mardi*, 88-89.
- CHAZEAUD. — *Epilepsie expérimentale*. Thèse Paris, 1934.
- CLIN. — Note sur le camphre monobromé cristallisé présenté par Wurtz (C. R. Académie des Sciences, 9 août 1875, Paris, 1876).
- COOMBS et COPE. — Arrest of experimental convulsions (following administration of camphor monobromide) by acetylcholine in cat (*Proc. Soc. experim. Biol. and Medicine*, mai 1936).

- CURRYER. — *Chicago Medical Times*, p. 305, juillet 1891.
- CORNET. — *Traitement de l'Épilepsie*. Thèse Paris, 1889.
- DENEFFE. — *Presse médicale belge*, p. 405, 1871.
- DUBOIS. — Recherches sur les camphres. Préparation du camphre monobromé (*Bulletin de l'Ac. des Sciences de Belgique*, XXXVII, p. 281, 1874).
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — *Dictionnaire de Thérapeutique*, 1883 (article camphre).
- FRIEDEL. — Note sur la forme des cristaux de camphre monobromé (*Bulletin de la Société chimique*, janvier 1876).
- GAULT. — Note sur le monobromure du camphre (*Revue médicale de l'Est*, t. II, n° 8, Nancy, 1874). Sur le camphre monobromé (*Journal de Pharmacie et de Chimie*, Paris, 1878).
- GAUTIER. — *Chimie biologique*, p. 263.
- GUBLER. — Le bromure de camphre (*Journal de Thérapeutique*, p. 870, mai 1874 ; *Leçons de Thérapeutique*, p. 246, 1877).
- HAMMOND (William). — Note relative to the monobromide of camphor (*New York Medical Journal*, mai 1872).
- HASLÉ (Louis). — *Du B. C. dans le traitement de l'épilepsie*. Thèse Paris, 1899.
- HAZARD et LARDÉ. — Toxicité et actions générales comparées chez le cobaye du camphre naturel et du camphre synthétique officinaux (*Journ. de Pharmacie et de Chimie*, 1^{er} février 1935).
- HUBLÉ. — *Recherches cliniques et thérapeutiques sur l'épilepsie*. Thèse Paris, mai 1881.
- HUCHARD. — *Union Médicale*, p. 642, 1874.
- LAWSON (Robert). — Neurotic medicines with special reference to camphor and its monobromide (*The Practitioner*, novembre 1874, t. XII, p. 324 ; On the monobromide of Camphor (*The Practitioner*, avril 1875).
- LEBEAU et COURTOIS. — *Traité de Pharmacie chimique*, Paris, Masson, 1929.
- LIENHART. — *Recherches expérimentales sur le camphre monobromé*. Thèse Nancy, janvier 1875.
- LILLIESTIERNA. — Crises épileptiques provoquées par le camphre monobromé (*Acta Psychiatrica et Neurologica*, vol. XII, fasc. 4, Copenhague, 1937).
- LOEPER (M.). — *Thérapeutique médicale*, t. VIII, Paris, Masson, 1935.
- LORENZ. — Ein Fall von peroraler kampfervergiftung (*Wiener klinische Wochenschrift*, p. 816-817, juin 1936).
- MARCHAND. — De l'épilepsie réflexe (*Paris Médical*, 27 janvier 1935).
- MATHIEU. — *Tribune médicale*, p. 159, 1875.

- MEDUNA (Von). — Production d'épilepsie expérimentale par injections de camphre (*Arch. f. Psychiat.*, 102 : 333-339, 1934).
- MUSKENS. — *Epilepsy* (traduction anglaise). Londres, 1928.
- MARCHAL. — Note sur deux cas de crises épileptiformes provoquées par l'administration du B.C. (*Journal de Neurologie et de Psychiatrie*, Bruxelles p. 315, mai 1932).
- PAGNIEZ (Ph.). — *L'épilepsie, conceptions actuelles sur sa pathogénie et son traitement*. Paris, Masson, 1929 (renferme une bibliographie de l'épilepsie expérimentale, p. 26).
- PAGNIEZ, PLICHET, KOANG. — L'épilepsie expérimentale chez le cobaye (*Presse Méd.*, 1933).
- PAGNIEZ, PLICHET, LAPLANE. — L'épilepsie par parasites cutanés (*Presse Méd.*, 6 octobre 1934, 21 novembre 1936).
- PAGNIEZ, PLICHET, VARAY. — Crises épileptiques par bromure de camphre (*Presse Médicale*, 17 avril 1937).
- PATHAULT. — *Des propriétés physiologiques du B.C. (camphre monobromé de Wurtz) et de ses indications thérapeutiques*. Thèse Paris, mai 1875.
- Note sur l'élimination du B.C. présentée par le Dr J. Renaut (*C. R. Soc. de biol.*, 1875. Séance du 14 novembre 1874).
- PERKIN. — *Chemical Society Journal*, t. XVIII.
- PERRET. — Monobromure de camphre (*Union Médicale*, 1874 ; *Monde Pharmac.*, Paris, 1875).
- PETROVITZ. — *Etude clinique du B. C.* Thèse Montpellier, 1875.
- RADOVICI, SCHACHTER et KISILEV. — L'épilepsie réflexe (*L'Encéphale*, n° 1, juin 1937) (renferme une bibliographie de l'épilepsie réflexe).
- RAYMOND (F.). — Deux observations sur l'emploi thérapeutique du B.C. (*C. R. Soc. de Biologie*, 1875. Séance du 24 décembre 1874).
- RICHAUD et HAZARD. — *Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie*. Paris, Masson, 7^e édition, 1935.
- RICHT (fils). — Convulsions (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. IX, Paris, Masson, 1933).
- RICHT et BROCA. — *Archives de Physiologie*. T. IX, 1897.
- ROEMER. — Bromide of camphor a new remedy described and its chemical relation determined (*Transactions of the medical Society of the State of West Virginia*, 1872).
- ROSENTHAL. — *Wiener Med. Presse*, n° 46, 1878.
- SWARTZ. — *Bulletin de l'Académie Royale de Belgique*, XII, n° 11, 1861.
- TRASBOT. — *Bulletins et Mémoires de la société de Thérapeutique*, 1876 (*C. R.* séance du 27 janvier 1875).
- VALENTI Y VIVO. — *La Independencia Medica*, n° 13, p. 149, 1875 (sommaire dans *Journal Thérapeutique*, Paris, 1876).

WORTIS, COOMBS, PIKE. — Monobromated camphor a standardized convulsivant (*Archives de Neurology and Psychiatry*, New-York, juillet 1931).

WURTZ. — *Dictionnaire de Chimie pure et appliquée*.

ZUNZ (Edgard). — *Elements de Pharmacodynamie spéciale*, Paris, Masson, 1932.

Douzième Réunion Neurologique Internationale annuelle (*Revue Neurologique*), 31 mai-1^{er} juin 1932.

Deuxième Congrès Neurologique International : Londres; 29 juillet-2 août 1935.

(*C. R. Presse Médicale*, 18 septembre 1935, p. 1453.)